

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THESE

N°

49

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Olivier, Henri, Jean DENIS

Né le 27 Septembre 1938 à Suresnes (92)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ
DES DROGUES IMMUNO-SUPPRESSIVES
DANS LES GLOMERULOPATHIES

(A propos de quatre observations)

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Olivier, Henri, Jean DENIS

Né le 27 septembre 1938 à Suresnes (92)

--:

Présentée et soutenue publiquement le

--:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EFFICACITE

DES DROGUES IMMUNO - SUPPRESSIVES

DANS LES GLOMERULOPATHIES

A propos de quatre observations

--:

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

--:

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970



A ma FEMME

A mes PARENTS

A tous mes AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine de
Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse

En hommage respectueux

A mon oncle

le Professeur Jacques BARBIZET

Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage affectueux

A Monsieur le Docteur André BRAULT

Ancien chef de clinique à la Faculté

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médecin du Centre hospitalier de Chartres

Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec nos sentiments respectueux d'attachement à
son exemple

A Monsieur le Docteur Gilbert MARTIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médecin du Centre hospitalier de Chartres

Qui nous a guidé dans notre
travail

Avec nos sentiments reconnais-
sants

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EFFICACITE
DES DROGUES IMMUNO - SUPPRESSIVES
DANS LES GLOMERULOPATHIES
A propos de 4 observations

INTRODUCTION

Si l'avenir des enfants traités par les drogues dites "Immuno-Suppressives" demeure au centre des préoccupations des cliniciens, il semble que l'évolution de certaines maladies ait été modifiée de façon intéressante par ces substances, et plus particulièrement celle des maladies des reins.

Dans le cadre des néphropathies organiques, le tableau classique de la glomérulo-néphrite dans sa forme complète peut s'imposer d'emblée au clinicien. Mais, il est des formes considérablement modifiées dans leur expression, et on est amené à remettre en cause les notions consacrées sur l'étiologie et l'évolution de cette affection.

L'infection streptococcique n'est plus reconnue comme seule en cause à l'origine de cette maladie, et à côté du staphylocoque et du pneumocoque, en ce qui concerne l'origine microbienne, on a aussi incriminé certains virus : les oreillons, la rougeole, la varicelle et surtout la mononucléose infectieuse. PASTEUR VALLERY-RADOT et coll., en 1949, affirmaient que les manifestations rénales de la maladie sérique pouvaient se développer sous le masque d'une glomérulo-néphrite aiguë. L'allergie alimentaire est également reconnue par ces auteurs : le purpura rhumatoïde ou syndrome de SCHONLEIN-HENOCH enfin réalise des vascularites inflammatoires,

dont les manifestations rénales prennent l'aspect de glomérulo-néphrites hématuriques. On reconnaît à ce syndrome plusieurs étiologies possibles, dont l'allergie, et on peut parler de "purpura inflammatoire allergique".

Enfin, on connaît des glomérulo-néphrites d'apparence primitive, pour lesquelles aucune étiologie précise n'est retrouvée.

Le terme de glomérulo-néphrite chronique caractérisait classiquement un mode évolutif du mal de BRIGHT. On sait qu'actuellement cette entité représente un chapitre particulier de la néphrologie, et que si certaines glomérulo-néphrites chroniques sont rattachées à des maladies générales comme le lupus érythémateux disséminé ou le diabète, d'autres se révèlent sans que l'on puisse retrouver aucun antécédent préalable.

Les premiers essais de traitement des glomérulo-néphrites par les Immuno-Suppresseurs ont été rapportés par CHASIS, GOLDRING et BALDWIN aux Etats-Unis en 1949. Plus récemment, en 1959, LAGRUE et BARIETY ont été les premiers à utiliser le CHLORAMINOPHENE pour traiter ces syndromes.

En 1962, MILLIEZ et LAGRUE publient les premiers résultats français ; en 1965 ils complètent ces résultats et modifient leur technique thérapeutique. Concurrément WEST, JACOBS, WHITE et SCHWARTZ aux Etats-Unis, faisaient part de leurs observations personnelles qui paraissaient encourageantes.

Entre 1962 et 1969, nous avons retrouvé chez des enfants admis au Centre Hospitalier de Chartres avec le diagnostic de purpura rhumatoï-

de, deux observations qui ont toutes deux en commun la survenue d'une atteinte rénale sévère au décours de la maladie, et qui ont bénéficié d'un traitement par les agents alkylants ; deux autres enfants, l'une atteinte d'un lupus érythémateux disséminé, l'autre d'une glomérulonéphrite particulièrement sévère d'emblée, ont été également traitées par le CHLORAMPHENICOL. L'évolution, sous traitement, de la néphropathie a été régulièrement suivie et, pour trois d'entre elles, est encore étroitement surveillée. L'influence heureuse que paraît bien avoir eu cette drogue sur la néphropathie ainsi constituée, a paru digne d'intérêt et c'est cette expérience que nous nous proposons de rapporter.

Nous adopterons pour ce travail le plan suivant :

I - Rappel des circonstances d'apparition de ces néphropathies.

II - Principaux types histo-pathologiques :

- L'histologie normale du glomérule
- Les principales lésions glomérulaires que l'on peut rencontrer au cours de ces trois maladies.

III - Les drogues Immuno-Suppressives :

1°/ Mode d'action :

- a/ au niveau cellulaire ;
- b/ au niveau des processus immunologiques.

2°/ Résultats obtenus par les expérimentateurs

3°/ Toxicité.

IV - Nos observations.

V - Commentaires et réflexion sur le pronostic d'avenir.

- I -

RAPPEL DES CIRCONSTANCES
D'APPARITION DE CES NEPHROPATHIES

- • -

C'est en 1852 par JOHNSON et en 1891 par MOUSSUS que les premières manifestations rénales au cours d'un purpura rhumatoïde ont été signalées.

En 1899 HENOCH décrit le premier l'atteinte rénale du purpura rhumatoïde.

En 1914, OSLER affirme que 50 % des cas se compliquent d'une néphrite.

En 1963, ROYER, HABIB et MATHIEU étudiant ce problème, relèvent dans 12 statistiques que sur 717 cas de purpura rhumatoïde, 261 cas de néphropathies sont signalés ; ce qui représente environ 35 % des cas. Ils précisent que les complications rénales, qui apparaissent en règle entre 4 et 17 ans, augmentent en pourcentage avec l'âge considéré ; l'influence du sexe leur paraît certaine : on observe trois fois plus de néphropathies chez le garçon que chez la fille. Enfin, ils soulignent que plus grand est le nombre des localisations cliniques (purpura - oedèmes - manifestations abdominales - manifestations articulaires), plus grand est le risque de voir apparaître une atteinte rénale.

Ces mêmes auteurs, avec VERMEIL, GABILAN et DESPREZ, nous apprennent concurremment que l'hématurie n'est jamais le premier signe et qu'il faut un délai de deux semaines environ, soit en pleine évolution de la maladie, pour voir apparaître les premiers symptômes de la néphropathie.

LEVEQUE, à la même époque, dans une thèse sur onze cas de néphrites de purpura rhumatoïde, concluait en ce sens.

En 1966, J. MARIE rapportant 33 cas de néphrites de purpura, distingue les formes bénignes des formes malignes de ce type de néphropathie. Sur l'ensemble de ces 33 observations, 1/4 des cas a présenté un syndrome néphrotique complet ; au début, rien ne permet de les distinguer des formes bénignes. Dans les semaines qui suivent, apparaît le syndrome néphrotique complet : hématurie, oedèmes, hypertension artérielle, anémie dont l'aggravation paraît irrémédiable.

En 1964, J. BARIETY, LAGRUE, SAFAR, HESSE et MILLIEZ considéraient que l'apparition d'un syndrome néphrotique au cours d'un purpura rhumatoïde était l'expression d'une glomérulopathie particulièrement sévère.

La question de l'étiologie des localisations rénales a été soulevée ; ROYER, HABIB et MATHIEU rappelaient dans "Problèmes actuels de néphrologie infantile" que "l'existence d'un terrain allergique... a été retrouvée dans 45 % des familles et chez 35 % des malades par STERKY, dans 25 % des familles et chez 13 % des malades par ALLEN". Mais ils notent que si un terrain allergique peut prédisposer au purpura rhumatoïde, "il n'y a pas plus de néphropathies dans les cas où cette disposition est mise en évidence".

BARIETY et coll., en 1964, remarquaient, en faveur de l'allergie, la quasi constance à un moment quelconque de l'évolution d'une éosinophilie nette. Mais, et là nous considérons la seconde étiologie possible envisagée par ROYER, BARIETY et coll., se pose le problème d'une

éventuelle allergie microbienne : en faveur de cette hypothèse, l'association à une infection aiguë des voies respiratoires (75 à 90 % des cas pour ROYER).

Cependant, en 1968, M. LELONG et P. DESROUBAIX dans une étude de 36 cas au Centre Hospitalier de Lens, ne relèvent aucune prédominance saisonnière dans l'apparition du purpura rhumatoïde. Quoiqu'il en soit, tous ces auteurs soulignent la fréquence des manifestations rénales et leur poids sur le pronostic de la maladie.

° ° °

C'est en 1872 que KAPOSÍ, en Allemagne, signale l'existence de lésions viscérales et particulièrement rénales, au décours d'un lupus érythémateux disséminé.

PERNET, en 1908, note une albuminurie dans 4 cas de lupus sur 6.

Beaucoup plus proche de nous est l'étude de DUBOIS et TUFFANELLI, aux Etats-Unis, qui étudiant 520 cas de lupus érythémateux disséminé, relèvent 46,1 % d'atteinte rénale ; sur 135 malades décédés, un sur trois meurt d'urémie.

Parmi les études récentes, nous relevons la statistique de SLAMA, H. de MONTERA et CROSNIER, qui ont, colligé, entre 1955 et 1963, 28 observations de néphropathies lupiques.

ROYER, HABIB et MATHIEU en 1963 rapportent 12 cas d'atteinte rénale chez des enfants atteints de lupus érythémateux disséminé.

A la même époque, JACOBS aux Etats-Unis, étudie 35 patients atteints de cette maladie, et note qu'il retrouve l'existence d'une protéinurie dans 70 % des cas, une hyperazotémie dans 30 %.

Pour GRISLAIN (1966), les lésions rénales sont au premier rang des atteintes viscérales par leur fréquence (60 % à 100 % des cas) et par leur gravité. Pour cet auteur, le pronostic du lupus érythémateux disséminé est avant tout au rein. Il note la prédilection de cette manifestation chez l'enfant, notion que l'on retrouve chez ROYER. Le sexe féminin serait de beaucoup le plus touché, comme le remarquent REUBI, SLAMA, ROYER.

Quant aux circonstances de découverte, SARRAZIN, en 1965, dans une étude systématique des atteintes viscérales du lupus érythémateux, reprenant à son compte les conclusions de SLAMA, RUEFF et CROSNIER, reconnaît quatre éventualités : la néphropathie est recherchée systématiquement tout au long de l'évolution d'un lupus, ou bien cette complication se révèle au cours d'une affection rhumatismale isolée, orientant ainsi le diagnostic ; une troisième possibilité envisagée est celle d'une maladie lupique qui se dévoile par une atteinte rénale initiale ; enfin, la néphropathie peut être isolée. ROYER, HABIB et MATHIEU, en 1963, signalaient que dans 5 cas sur les 12 étudiés, l'atteinte rénale était "la localisation initiale et en apparence unique de la maladie".

Nous avons envisagé la néphropathie que l'on peut rencontrer à l'occasion de maladies générales. Le terme de glomérulopathie primitive est d'apparition récente. Dans une mise au point sur les "corticoïdes et immuno-suppresseurs dans le traitement des glomérulopathies primitives",

G. LAGRUE, en 1968, donnait une définition simple et précise : on désigne par le terme de glomérulopathie primitive "des affections caractérisées par une atteinte élective ou prédominante du glomérule". Si la découverte d'une protéinurie au décours d'un épisode infectieux rhino-pharyngé demeure la façon la plus fréquente de porter un tel diagnostic, l'auteur insiste sur le fait que l'on ne saurait établir de corrélation entre la protéinurie et l'épisode infectieux que "si l'on a la notion de l'absence de protéinurie antérieure ou si l'épisode infectieux s'est accompagné des autres manifestations caractéristiques de la glomérulonéphrite aiguë, c'est-à-dire d'une poussée hématurique, oedémateuse et éventuellement hypertensive et azotémique". Le diagnostic sera étayé par la recherche d'éventuelles anomalies de la cytologie urinaire, d'une hématurie microscopique, de signes d'insuffisance rénale, de l'existence d'une hypertension artérielle.

Le diagnostic de glomérulopathie primitive ne saurait être envisagé qu'après avoir éliminé, par la pratique systématique de l'urographie intra-veineuse, une affection urologique. On aura enfin restreint le cadre du diagnostic en ayant reconnu l'absence de symptômes cliniques ou para-cliniques pouvant orienter vers un diabète, un lupus érythémateux disséminé. La définition de ce type de néphropathie serait incomplète si on passait sous silence "l'évolution qui se faisait de façon inéluctable vers l'azotémie et l'hypertension artérielle", nous rappelle l'auteur.

PRINCIPAUX TYPES HISTO-PATHOLOGIQUES

1°/ Histologie normale du glomérule :

Le parenchyme rénal est formé d'un grand nombre de néphrons (1 300 000 pour chaque rein), réunis par un stroma conjonctif où cheminent des nerfs et des vaisseaux. Chaque néphron comprend un glomérule vasculaire associé à un tube urinaire.

Le glomérule de Malpighi est une sphère de 200 à 250 microns de diamètre. Il comprend un peloton capillaire ou floculus en continuité avec les artérioles afférentes ou efférentes et une enveloppe, la capsule de BOWMAN. L'espace capsulaire encore appelé chambre de filtration, compris entre le floculus et la capsule de Bowman, communique avec le tube contourné proximal.

On reconnaît au glomérule un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et sort l'efférente, et un pôle urinaire d'où part le tube contourné.

La capsule de Bowman est formée par une membrane basale et par un épithélium tapissant la face interne de celle-ci. Elle est doublée en dehors par une zone réticulaire qui appartient au stroma interstitiel du rein.

Le floculus a une structure très complexe et sa connaissance en est encore imparfaite. En ce qui concerne la disposition des capillaires glomérulaires, on sait qu'à son entrée dans le glomérule, l'artériole afférente se divise

brusquement en quatre à huit branches. Chacune de celles-ci se divise et donne naissance à un lobule glomérulaire ; puis elle se reconstitue en un vaisseau unique qui, en s'unissant à ceux des autres lobules, va former l'artériole efférente. Celle-ci sort du glomérule au contact de l'artériole afférente.

Le microscope électronique a permis de reconnaître la structure intime des capillaires glomérulaires. Leur paroi comprend trois couches : une membrane basale, doublée en dedans par un endothélium, en dehors par un épithélium.

- La membrane basale glomérulaire est en continuité d'une part avec celle des artérioles afférentes et efférentes, et avec celle de la capsule de Bowman d'autre part.
- L'endothélium est composé de cellules aplaties dont le noyau fait saillie dans la lumière du capillaire. Pour certains auteurs qui admettent l'existence d'orifices à travers cet endothélium, la filtration se ferait sans traverser le cytoplasme endothélial.

HALL, en 1954, a donné le nom de LUMINA FENESTRATA à cet endothélium.

- Quant à l'épithélium glomérulaire, la découverte de sa structure extrêmement complexe, est également due à la microscopie électronique.

Au pôle vasculaire, cet épithélium fait suite à celui de la capsule de Bowman. Il engaine individuellement tous les capillaires du floculus.

Il est formé de volumineuses cellules (20 à 30 microns) dont le corps cellulaire globuleux est prolongé par des expansions cyto-

plasmiques nombreuses, qui, orientées parallèlement à la membrane basale, vont s'appuyer sur elle par des ramifications secondaires plus fines : ce sont les pédicelles ou pied des podocytes.

Chaque cellule épithéliale s'implante ainsi sur plusieurs capillaires différents, par l'intermédiaire des pédicelles. Ces "foot-process" des auteurs anglo-saxons alternent avec ceux venus des cellules voisines.

Un système lacunaire très complexe se trouve ainsi formé à la surface des capillaires glomérulaires où circule l'urine filtrée. C'est en 1951 qu'OBERLING et GAUTIER décrivaient ce dispositif qu'ils appelaient "appareil lacunaire péri-capillaire". On a ainsi évoqué la possibilité d'échanges actifs entre le filtrat glomérulaire et les cellules épithéliales. Cette hypothèse d'une activité métabolique de la part de cellules semble confirmée par le fait que leur cytoplasme est beaucoup plus riche en organites que celui des cellules endothéliales. Il contient un appareil de GOLGI : des mitochondries, de nombreuses vacuoles.

Entre les capillaires, on a pu décrire des cellules dont la structure diffère des cellules de l'endothélium : ces cellules seraient retrouvées dans l'espace qui unit deux capillaires adjacents.

2°/ Les lésions glomérulaires que l'on peut rencontrer dans ces trois maladies :

Ce bref rappel des dernières découvertes en ce qui concerne l'ultra-structure des glomérules nous a paru indispensable, avant d'envisager

une étude des diverses lésions anatomiques qui définissent, conjointement avec la clinique, les néphropathies envisagées dans ce travail.

Pour faciliter l'exposé des acquisitions récentes en matière de connaissance de l'histologie des glomérulo-néphrites chroniques, nous envisagerons d'abord celles qui peuvent être rattachées à une maladie générale, puis les formes apparemment primitives.

C'est en 1958 que VERNIER a le premier précisé la lésion anatomique du purpura rhumatoïde. Grâce à la biopsie rénale il a pu montrer que l'on était en présence d'une néphropathie d'un type particulier : la néphrite segmentaire.

L'auteur en définit ainsi les caractères :

- il s'agit d'une lésion de certains glomérules (entre 20 et 60 %), dont un segment du floculus présente une prolifération des cellules de la couche endothéliale avec une accumulation d'un matériel amorphe P.A.S. positif. Parfois, la lésion intéresse plusieurs lobules du floculus et va adhérer à la capsule de Bowman et on note assez fréquemment la présence d'un croissant épithélial.

ROYER, HABIB et MATHIEU publient en 1963 leurs résultats personnels. Ils soulignent que s'ils ont retrouvé dans un grand nombre de cas l'aspect de néphrite segmentaire, il leur paraît indispensable d'ajouter deux formes anatomiques susceptibles d'être mises en évidence au cours du purpura rhumatoïde : il peut se faire en effet que l'examen des reins en microscopie optique ne révèle aucune modification. Par ailleurs, on peut rencontrer des lésions de glomérulo-néphrite diffuse proliférative extra-capillaire.

ROYER et coll. reconnaissent ainsi quatre types de lésions en fonction des corrélations étroites entre les données de la clinique et de l'évolution d'une part, les aspects anatomiques d'autre part. Selon l'intensité des lésions, ils distinguent :

1 - les néphrites à reins normaux en microscopie optique :

Soulignant la difficulté d'interpréter une biopsie rénale dans ce type de néphropathie où la lésion est très localisée, les auteurs recommandent la pratique plus systématique de la biopsie rénale chirurgicale qui "permet d'étudier en moyenne cent glomérules".

2 - la néphrite segmentaire focale :

C'est-à-dire l'atteinte partielle du flocculus dans un nombre restreint de glomérules. Cliniquement, ce type de néphropathie se caractérise par l'existence d'une hématurie isolée ou accompagnée d'une protéinurie discrète.

De pronostic généralement bon (ROYER), c'est le tableau le plus fréquemment rencontré au cours du purpura rhumatoïde. Anatomiquement, on ne trouve que 10 à 20 % de glomérules lésés, les autres ne présentant aucune altération notable ; parfois, il peut être noté une discrète prolifération cellulaire endocapillaire sur 1 ou 2 lobules du flocculus.

3 - la néphrite segmentaire diffuse :

Le tableau clinique est ici beaucoup plus sévère ; le purpura s'accompagne soit d'une protéinurie importante, soit d'un véritable syndrome néphrotique avec, associées à une

protéinurie massive, une hypoprotéinémie et une hyperlipidémie.

Si les oedèmes y sont très fréquents, l'hématurie, l'hypertension artérielle et la rétention azotée restent inconstantes.

Le pronostic est en règle réservé, à plus ou moins brève échéance.

L'atteinte glomérulaire est beaucoup plus marquée : 50 % au plus des glomérules sont ainsi touchés. Les lésions segmentaires réalisent d'une part une hyalinisation de plusieurs lobules du floculus, voire même de tout le floculus. A la périphérie, on remarque une prolifération cellulaire épithéliale des feuilletts viscéral et pariétal de la capsule de Bowman, qui donne l'aspect particulier de croissants épithéliaux.

4 - La glomérulo-néphrite subaiguë proliférative extra-capillaire.

La clinique réalise le tableau d'une glomérulo-néphrite subaiguë avec parfois syndrome néphrotique et hypertension artérielle.

Un mauvais pronostic d'avenir peut être porté, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale (3 malades de ROYER avec un délai d'évolution de 5 à 7 mois).

L'aspect histologique réalise les lésions que SLAMA, MAURAT et de MONTERA ont décrit sous le nom de glomérulo-néphrites malignes, dont le pronostic est toujours mortel. Mais ces images de lésions glomérulaires diffuses et prolifératives, avec présence de croissants épithéliaux dans tous les glomérules, ne seraient pas univoques pour les auteurs ; un diagnostic de péri-artéríte noueuse ou de lupus érythémateux peut être discuté et seul l'examen anatomo-pathologique complet peut lever le doute.

Nous avons vu que la néphropathie lupique pouvait être découverte selon quatre modalités ; nous n'y reviendrons pas. Nous rappellerons que la symptomatologie clinique est très polymorphe. On reconnaît en règle :

- des signes urinaires sous forme d'une :
 - . protéinurie, "souvent importante, parfois isolée, généralement précoce" (SARRAZIN) ;
 - . hématurie microscopique plus souvent, macroscopique parfois,
 - . leucocyturie non exceptionnelle pour MUERKE.
- le syndrome oedémateux est banal dans son expression.
- l'azotémie est une manifestation terminale de l'évolution des cas graves. Ces malades meurent en règle d'urémie après avoir présenté tous les signes d'insuffisance rénale.
- l'hypertension artérielle est rare.
SLAMA, de MONTERA, CROSNIER ne l'ont retrouvée que chez 4 malades sur les 28 étudiés.

Les tableaux réalisés sont variables ; ce peut être une simple protéinurie, ou une glomérulonéphrite subaiguë.

Pour MUECKE d'une part, SLAMA et coll. d'autre part, il s'agit souvent d'un véritable syndrome néphrotique, dont les caractéristiques ont fait l'objet de controverses entre les auteurs. Mais quelles que soient leurs conclusions, le fâcheux pronostic qui s'y rattache est reconnu par tous.

Chez l'enfant, ROYER et coll., tout en soulignant la rareté du lupus érythémateux disséminé, reconnaissent trois grands types évolutifs :

- la néphrite lupique légère qui se caractérise par des anomalies uniquement urinaires : protéinurie constante, hématurie microscopique, leucocyturie. L'évolution peut en être longue ;
- le syndrome néphrotique lupique "qui peut avoir une évolution réversible avec rémission prolongée ; dans la grande majorité des cas, il survient à un stade avancé de la maladie et l'insuffisance rénale apparaît rapidement" ;
- la glomérulo-néphrite lupique subaiguë : 3 patients de ROYER ont présenté une insuffisance rénale progressive qui devait aboutir rapidement, en quelques semaines, vers le coma urémique, et la mort.

L'auteur fait remarquer que si l'hypertension artérielle peut parfois être marquée, "l'évolution d'une glomérulo-néphrite subaiguë sans hypertension artérielle doit (dit-on) faire évoquer le lupus".

En 1931, BAEHR révélait ses premiers résultats d'études systématiques du rein des néphropathies lupiques sur des reins d'autopsies.

En 1942, BAEHR, KLEMPERER et POLLAK, puis BELL en 1947, précisent que parmi les divers types de lésions rencontrés, un caractère commun les unit : la localisation au glomérule. Sous le nom de "Wire-Loop", on entend l'aspect particulier, rigide de certains capillaires, dû à un épaississement important, très éosinophile et réfringent de la membrane basale, associé à une nécrose focale de la paroi.

Pour SLAMA, H. de MONTERA et CROSNIER (1960), un tel aspect "est le résultat d'un volumineux dépôt intermembrano-endothélial de substance fibrinoïde, localisé sur une portion d'anse et lui conférant ainsi, par contraste avec les portions d'anse voisines normales, une épaisseur et une rigidité remarquables".

Ces dépôts fibrinoïdes sont susceptibles de donner des "thrombi-fibrinoïdes" dans les capillaires ; mais, remarquent HAMBURGER et coll., "il est souvent difficile de préciser si ces amas fibrinoïdes se trouvent dans la lumière du capillaire, ou s'ils font corps avec la paroi du capillaire surchargée de substance fibrinoïde".

Les lésions de la paroi s'accompagnent d'une hypercellularité endo et extracapillaire ; c'est dans ces zones de prolifération cellulaire que GROS en 1940 a décrit des structures arrondies, de la taille d'un noyau, colorées par l'hématoxyline.

Si pour certains (KLEMPERER, MUHERCKE) la présence de ces "corps hématoxyliques" est très suggestive de lupus érythémateux, HAMBURGER et coll. ne les retrouvent que 3 fois sur 20 contrôles histologiques de 28 malades.

On a décrit des aspects différents : HAMBURGER et coll. retrouvent trois fois des images de glomérulite extramembraneuse, qui "est définie par des dépôts pathologiques diffus situés à la face externe de la membrane basale et de l'épithélium".

Ils ont d'autre part observé des aspects s'apparentant à ceux de la glomérulo-néphrite maligne, avec une atteinte de tous les glomérules où les lésions sont "diffuses et monomorphes".

Enfin, ont été rencontrées des lésions de glomérulite subaiguë avec une prolifération cellu-

laire du flocculus et une hyalinose endocapillaire, sans épaississement en "fil de fer" des capillaires, ni nécrose fibrinoïde, ni thrombofibrinoïde.

Mais, il ne faut pas conclure qu'il s'agit là d'une certitude, et comme nous le rappellent ces auteurs, "aucune lésion, aucun groupement de lésions ne sont ni constamment retrouvés, ni spécifiques du rein lupique".

Cette absence de substrat anatomique de type unique, pour reprendre l'expression de F. REUBI, nous la retrouvons dans la statistique de HAMBURGER et coll. qui, récapitulant 462 cas de glomérulo-néphrite chronique primitive étudiés par biopsies rénales ont pu classer en 6 rubriques principales les diverses lésions observées. C'est ainsi qu'ils reconnaissent :

- 1° - des formes à lésions pariétales pures ou prédominantes, qui représentent 28,5 % des cas étudiés ; ce sont :
 - a/ des lésions glomérulaires minimales
 - b/ des glomérulites extramembraneuses
 - c/ une dégénérescence de la membrane basale.
- 2° - des formes avec prolifération cellulaire endocapillaire pure ou prédominante.
- 3° - des formes avec prolifération extracapillaire pure ou prédominante.
- 4° - des formes avec dépôts intercapillaires purs ou prédominants : hyalinose irrégulière du glomérule ou dépôts fibrinoïdes intercapillaires.

- 5° - des glomérulites segmentaires ou focales.
- 6° - des formes mixtes enfin, et des formes avancées "inclassables" ou l'on reconnaît les classiques "pains à cacheter" glomérulaires, aboutissant histologique de toute glomérulo-néphrite chronique.

Sur le plan clinique, l'existence d'un syndrome néphrotique est retrouvée dans 228 observations, soit environ 50 % des cas.

Les aspects cliniques que l'on peut rencontrer sont précisés dans la classification de J. BARIETY qui reconnaît, selon le type de lésions anatomiques :

- 1° - les glomérulopathies avec lésions glomérulaires minimes : on peut y voir soit une protéinurie permanente isolée, soit un syndrome néphrotique pur sans hématurie microscopique, sans insuffisance rénale, sans hypertension artérielle ;
- 2° - les glomérulopathies avec hyalinose irrégulière des glomérules : il s'agit en règle de néphropathies évoluant depuis plusieurs années. Les sujets atteints présentent :
 - . soit une protéinurie isolée, d'un taux souvent élevé ;
 - . soit un syndrome néphrotique pur insuffisamment et incomplètement traité ou cortico-résistant ;
 - . soit une hématurie microscopique modérée ou nulle. Il existe souvent, par contre, une tendance hypertensive et une altération débutante des épreuves fonctionnelles rénales.

- 3° - les glomérulopathies avec dépôts extra-membraneux : qui peuvent s'observer au cours des obstructions des veines rénales ; de certaines infestations (syphilis, filarioses) ; du lupus érythémateux ; ou de certaines intoxications médicamenteuses.

Le plus souvent, elles sont constatées au cours d'une néphropathie primitive, et elles se révèlent cliniquement soit par une protéinurie, soit par un syndrome néphrotique avec toujours hématurie microscopique, le plus souvent sans hypertension ni insuffisance rénale.

Une rémission partielle spontanée est possible après plusieurs années d'évolution.

- 4° - les glomérulo-néphrites prolifératives diffuses : qui ne se distinguent cliniquement que si elles sont pures ; c'est-à-dire que s'il n'existe qu'une prolifération des cellules intercapillaires sans association avec un matériel "membranoïde, fibrinoïde ou scléreux". Dans cette forme, le tableau clinique est celui d'une glomérulo-néphrite aiguë.

Dans les cas où les lésions sont étendues à la paroi, voire à tout le flocculus, il devient impossible de les reconnaître cliniquement. C'est le tableau des glomérulo-néphrites prolongées, succédant parfois à une glomérulo-néphrite aiguë, le plus souvent il s'agit de glomérulo-néphrite à évolution chronique d'emblée.

Que pouvons-nous retenir des constatations précédentes ? En premier lieu, nous reconnaitrons, avec MILLIEZ et coll., que les glomérulopathies primitives ou secondaires à une maladie

générale, représentent un ensemble quantitativement important des néphropathies organiques ; que les sujets atteints sont le plus souvent des adolescents ou des adultes jeunes ; qu'il est possible, enfin, grâce à la biopsie rénale, de les reconnaître précocement avant l'apparition d'une insuffisance rénale importante avec retentissement cardio-vasculaire.

Mais nous remarquons, d'autre part, qu'il n'existe pas de lésion histopathologique définie de façon absolue, ce qui n'est pas pour faciliter la compréhension d'une efficacité éventuelle des drogues immuno-suppressives.

J. BARIETY, G. LAGRUE, M. SAFAR, J.C. HESSE et P. MILLIEZ, dans une étude sur le syndrome néphrotique des purpuras rhumatoïdes et l'action des MOUTARDES AZOTÉES sur cette complication de la maladie, soulevaient en 1964 l'hypothèse que de telles drogues pouvaient "rompre le cercle vicieux d'une maladie immunologique auto-entretenu en diminuant la formation des anticorps par inhibition des cellules immuno-compétentes". Ils leur accordaient d'autre part une potentialité d'action locale sur le rein, en empêchant la prolifération cellulaire et en modifiant la perméabilité des capillaires glomérulaires.

Avant d'étudier comment se traduit en clinique cette action aussi particulière, il faut rappeler les conclusions d'HALPERN sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales (1967) : par injection d'un sérum anti-rein hétérologue, chez le lapin ou chez le rat, on a déterminé l'apparition d'altérations biologiques, immuno-

logiques et histologiques proches de celles observées chez l'homme au cours des glomérulonéphrites prolifératives. Ces lésions de la néphrite hétéro-immune sont liées à des processus immunologiques complexes, à savoir l'apparition d'anticorps immuns dirigés contre les globulines hétérologues du sérum anti-rein qui seraient fixées sur le glomérule.

On sait d'autre part que toute réaction de sensibilisation nécessite la présence dans le sérum d'un complément ; ce complément se fixe sur les complexes antigènes-anticorps ainsi formés. Enfin, se produirait "l'activation de ces complexes".

Des substances à visée immuno-suppressive ont été étudiées dans le but de prévenir l'apparition de ces néphrites. Le CHLORAMBUCIL et la VINCALENCOBLASTINE sont cités par l'auteur : administrées par voie intraveineuse dès le premier jour de l'injection de sérum anti-rein chez un rat, ces drogues atténuent considérablement la gravité de la néphrite hétéro-immune. Cette affirmation se fonde sur l'évolution des signes biologiques (protéinurie, urée sanguine, lipoprotéines), et sur l'étude des altérations biologiques glomérulaires à différentes phases de la maladie.

Pour ce qui est de leur action chez l'homme, une restriction apparaît, et nous nous reporterons aux conclusions de G. LAGRUE, BARIETY, HALPERN et MILLIEZ, qui, en 1967, étudiant l'analogie qui existe entre "les glomérulonéphrites expérimentales immunes" et "les glomérulo-néphrites humaines", remarquent que celle-ci est d'ordre biologique et surtout histologique. Pour ces auteurs, "la réalisation d'une maladie expérimentale par un mécanisme

immunologique n'est nullement la preuve d'un phénomène identique chez l'homme.

D'autre part, les études expérimentales de SCHWARTZ, dont les résultats sont présentés en fonction de la drogue utilisée, ont conduit cet auteur à utiliser les substances immuno-suppressives en thérapeutique humaine.

En effet, en 1965, SWANSON et SCHWARTZ ont étudié l'action du METHOTREXATE et de l'AZATHIOPRINE sur 20 patients. La première question posée par les auteurs est de savoir quel est le degré d'immuno-suppression induite par les anti-métabolites. Ces auteurs nous rapportent que les réponses immunitaires furent anormales chez tous leurs patients. Un accroissement de la fonction des anticorps est apparu chez trois d'entre eux. Une inhibition sélective des Gamma-globulines fut retrouvée chez 13 malades, et les réponses anamnestiques et d'hyperimmunisation furent abaissées pendant le traitement.

La seconde question posée est tout aussi primordiale, et nous la reprendrons à notre compte pour envisager les problèmes de l'indication et de la toxicité de ces drogues. SWANSON et SCHWARTZ se demandent en effet si de tels phénomènes abaissant ainsi l'immunité naturelle, ne sont pas nocifs pour le patient.

LES DROGUES IMMUNO-SUPPRESSIVES

1°/ Mode d'action :

a) Au niveau cellulaire :

Les substances immuno-suppressives utilisées sont classées suivant leur appartenance chimique ; ce sont tout d'abord les agents ALKYLANTS les premiers utilisés, à savoir :

- la MECHLORETAMINE ou CARYOLYSINE que l'on emploie en perfusions veineuses,
- la CYCLOPHOSPHAMIDE ou ENDOXAN que l'on peut administrer soit par voie veineuse soit par voie orale,
- le CHLORAMBUCIL enfin, ou CHLORAMINOPHENE utilisé uniquement per os.

Ces produits agiraient principalement sur les nucléo-protéines et plus spécialement sur les constituants du noyau des cellules. Ils auraient d'autre part une action spécifique sur la molécule d'acide désoxyribonucléique, en la dénaturant (SCHWARTZ, 1965).

Plus récemment, on a employé des drogues que l'on différencie sous le générique commun d'AN--TIMETABOLITES ; dans ce groupe chimique important on distingue :

- d'une part les antipurines qui sont représentées par :

- . la 6 MERCAPTOPURINE ou PURINETHOL
- . la 6 THIOGUANINE, utilisée dans les pays anglo-saxons
- . l'AZATHIOPRINE ou IMMURAN.

Pour SCHWARTZ, les antipurines agissent en bloquant la transformation des nucléotides, et plus spécialement celle de l'acide inosinique en acide adénylique. Cette perturbation d'un processus biochimique fondamental provoque des répercussions qui se font surtout sentir au niveau de la synthèse des acides nucléiques.

- d'autre part les antipyrimidines représentées par :

- . le 5 FLUORO-URACIL
- . le 5 BROMODESOXYURIDINE.

SCHWARTZ indique que ces molécules sont incorporées spécifiquement à l'acide désoxyribonucléique, ce qui a pour résultat la synthèse d'un D.N.A. anormal par la cellule.

Ce D.N.A. ainsi substitué ne peut assumer la mitose et il s'ensuit un arrêt de la division cellulaire.

- enfin les antagonistes de l'acide folique qui sont représentés par :

- . le METHOTREXATE bloquant l'action d'un enzyme, la DIPHYPOLIQUE-REDUCTASE, nécessaire à la transformation de l'acide folique en sa forme active, l'acide folinique ; cet acide folinique est nécessaire à la transméthylation, phénomène qui revêt une importance particulière dans la biosynthèse des purines, pyrimidines et de certains acides aminés.

Le METHOTREXATE en privant ainsi une cellule de ses ressources en acide folinique compromettra la synthèse des acides nucléiques et des protéines par cette cellule.

A côté de ces deux grands groupes chimiques, d'autres drogues auraient une action immuno-suppressive. SCHWARTZ a étudié l'action d'un antibiotique polypeptidique : l'ACTINOMYCINE D serait un inhibiteur spécifique de la molécule d'acide ribonucléique "messenger" indispensable à la synthèse des protéines. Dans le processus immunologique, il semble bien qu'un acide ribonucléique messenger spécifique soit nécessaire à la formation des anticorps, lesquels seraient synthétisés d'une manière identique aux autres protéines.

Rappelons que l'ACTINOMYCINE D isolée des Streptomyces possède une action très nette sur la tumeur de Wilm et sur certaines leucémies de la souris. Utilisée principalement dans les menaces de rejet de greffes, son emploi est limité en raison de sa grande toxicité.

Citons un autre antibiotique isolé de deux streptomyces, l'AZASERINE qui se comporte comme un analogue métabolique. Le CHLORAMPHENICOL a été étudié expérimentalement : il serait immuno-dépresseur mais à doses élevées, ce qui limite donc considérablement son emploi, connaissant la toxicité de cette drogue sur la lignée granulocytaire. Un antifibrinolytique, l'acide EPSILON-AMINO-CAPROIQUE, serait à ranger, lui aussi, dans le groupe des immuno-dépresseurs. Enfin, la VINCALEUCOBLASTINE (VELBE) dont on connaît l'emploi dans la maladie de Hodgkin, a également des propriétés immuno-dépressives.

b) Au niveau des processus immunologiques :

Comment agissent ces substances sur les processus immunologiques? BERNARD et coll. (1965) de Marseille, nous rappellent le rôle fondamental du système réticulo-endothélial, qu'ils définissent comme "un ensemble de mécanismes destinés à défendre l'organisme contre les agressions extérieures".

Certaines cellules sont douées de la propriété de phagocytose ; certaines, et ce sont elles qui nous intéressent plus particulièrement, jouent un rôle essentiel dans la synthèse des anticorps, les lymphocytes et les plasmocytes. On sait que ces anticorps sont des protéines spécifiques synthétisées en présence d'un antigène ; cette synthèse se produit grâce à l'existence de ces cellules particulières du système réticulo-endothélial.

Par des études électrophorétiques, on a étudié la vitesse de migration de ces protéines, et on a pu ainsi les ranger dans les groupes des Beta-et-Gamma-Globulines. La réaction antigène-anticorps étudiée en immunologie nécessite plusieurs étapes. Le premier contact avec l'antigène est appelé stimulation primaire, à laquelle correspond une phase d'induction au cours de laquelle est produit l'anticorps ou un précurseur ; cette phase est très lente.

Ensuite a lieu une phase de production croissante des anticorps, période à laquelle succède un déclin de cette production plus ou moins rapide selon les cas. Ces cellules, dites "immuno-compétentes", semblent douées d'une propriété tout à fait remarquable : en effet, si un organisme est stimulé pour la seconde fois, on constate que le taux des anticorps synthétisés est

supérieur et la phase de déclin plus lente. Ce phénomène, dit de "réponse anamnestic", conduit à penser que la cellule agit comme si elle avait gardé la mémoire de la stimulation primaire.

Une drogue immuno-suppressive agit sur le système réticulo-endothélial soit en le détruisant dans son ensemble, soit en perturbant de façon plus spécifique les processus immunologiques. SCHWARTZ aux Etats-Unis a étudié cette action élective, et il a montré qu'elle pouvait se produire sur les phénomènes de phagocytose, en perturbant la libération de certains enzymes indispensables au processus. Par ailleurs, elles perturbent la formation des anticorps au niveau de la phase d'induction ; elles agissent enfin sur le taux des anticorps circulants et sur les réponses anamnestiques.

Nous avons étudié plus haut l'action particulière sur la réponse primaire, qui se définit comme un phénomène compétitif au niveau de la synthèse des anticorps.

2°/ Résultats obtenus par les expérimentateurs :

Les résultats des essais de traitement par les substances immuno-suppressives ont été présentés en fonction des critères cliniques et anatomiques. C'est ainsi que, en France, MILLIEZ et coll. faisaient part, en 1965, d'une expérience de six années qui a vu ces auteurs traiter diverses glomérulopathies par les MOUTARDES AZOTÉES et les antimétabolites. En comparant leurs résultats avec ceux publiés en 1967 par les mêmes, on constate que la chimiothérapie à visée immuno-suppressive est conseillée :

- 1) - dans les syndromes néphrotiques "primitifs" à glomérules optiquement normaux, où la corticothérapie, habituellement efficace, doit être abandonnée en raison de l'apparition d'une corticodépendance ou d'accidents d'intolérance (hypercortisisme) ; dans les formes cortico-résistantes, des succès ont été reconnus dans la moitié des cas.
- 2) - dans les syndromes néphrotiques anciens avec hyalinose focale des glomérules où la corticothérapie s'avère le plus souvent inefficace. Certains succès ont pu être enregistrés avec ces drogues.
- 3) - dans les glomérulopathies extra-membraneuses où une action favorable paraît possible, bien que l'interprétation en demeure difficile.
- 4) - dans les glomérulo-néphrites prolifératives diffuses, primitives ou secondaires (lupus érythémateux disséminé, purpura rhumatoïde), où ces drogues peuvent être actives dans les formes récentes, c'est-à-dire avant qu'existent des lésions glomérulaires scléreuses ou hyalines majeures.

Les critères cliniques proposés pour apprécier l'efficacité de la thérapeutique sont les suivants : on peut parler de rémission complète lorsqu'on constate une absence de tout signe clinique ou biologique, y compris la protéinurie et l'hématurie microscopique ; les épreuves fonctionnelles rénales doivent être normales ainsi que la tension artérielle.

Si ces conditions ne sont pas remplies, la rémission sera dite incomplète, ce qui implique

cependant qu'il y ait "une modification nette de l'ensemble des signes cliniques et biologiques" :

- protéinurie inférieure à 1 gramme par 24 h.;
- réduction de l'hématurie microscopique ;
- diminution des chiffres de la vitesse de sédimentation ;
- amélioration des épreuves fonctionnelles rénales.

On sera contraint de reconnaître l'échec devant l'absence d'efficacité du traitement ou si on doute de son action.

Les substances les plus employées par MILLIEZ et coll. sont de deux types :

- 1) Les agents alcoylants et parmi eux le CHLORAMINOPHENE a la préférence des auteurs. Son grand avantage est de pouvoir être administré par la bouche. On recommande la posologie de 0,2 mg par kilogramme de poids et par jour. Son action est lente : il faut attendre au moins 2 à 3 mois avant d'obtenir des résultats intéressants, 6 mois pour les voir se stabiliser. Certains malades, d'après LAGRUE, ont été ainsi traités pendant 18 mois à deux ans, sans accident, en exerçant une surveillance hématologique rigoureuse.

En 1967, LAGRUE et BARIETY, étudiant l'action des immuno-suppresseurs en pédiatrie, confirmaient l'intérêt du CHLORAMBUCIL : 12 rémissions complètes chez 12 enfants traités étaient obtenues grâce à ce produit, avec disparition des rechutes. Sur le plan histologique et clinique, il s'agissait de syndrome néphrotique à glomérules optiquement normaux ou peu lésés.

Pour ces auteurs, le terme de guérison n'est pas trop fort, et ils réaffirment l'indication formelle aux formes résistantes aux corticoïdes.

Etendant le champ des indications, ils pensent que l'on peut employer le CHLORAMINOPHENE avec profit :

- dans les syndromes néphrotiques avec hyalineuse irrégulière du flocculus ;
- dans les glomérulo-néphrites extra-membraneuses ;
- dans les glomérulo-néphrites prolifératives diffuses.

Déjà en 1965, BERNARD et coll. (Marseille) publiaient 10 observations d'enfants traités par cette drogue associée à la DELTA-CORTISONE. Ils avaient obtenu :

- 4 bons résultats dans 4 cas de syndromes néphrotiques purs, cortico-dépendants, avec un recul de 9 mois après arrêt de toute thérapeutique pour trois sujets ;
- 1 bon résultat, avec recul de un an, dans un cas de syndrome néphrotique pur, cortico-résistant ;
- 1 bon résultat et 2 échecs après 6 mois de traitement dans 3 syndromes néphrotiques associés à des lésions de glomérulo-néphrite subaiguë.

Un autre agent alcoylant, la CARYOLYSINE, a été abandonné par MILLIEZ et coll. en raison de sa médiocre tolérance par voie veineuse ; d'autre part les accidents hématologiques qu'elle est susceptible d'entraîner surviennent en règle après la fin du traitement, et sont donc plus difficiles à contrôler qu'avec les autres drogues.

- 2) Les antimétabolites employés le plus couramment, appartiennent au groupe des antipurines ; ce sont la 6 MERCAPTOPURINE, la 6 THIOGUANINE et surtout l'AZATHIOPRINE.

LAGRUE, BARIETY, B. de BOISDEFRE et MILLIEZ ont traité en 1967 vingt quatre patients au moyen de cette drogue. Elle fut administrée par voie buccale à la dose de 3 mg par kilogramme et par jour.

Ont été associées de façon systématique :

- une PENICILLINE buccale (1 million d'unités par jour),
- une TETRACYCLINE (1 gramme par jour),

alternativement par cures de deux semaines, ainsi que

- la PREDNISONE, à la dose de 0,25 mg par kilogramme.

Ce traitement fut poursuivi pendant 3 mois. En reprenant les critères définis pour l'étude des agents alcyants, leurs résultats ont été les suivants :

- 5 rémissions complètes dans 6 cas de syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires optiquement minimales ;
- 1 rémission incomplète chez une fillette de 10 ans qui présentait un syndrome néphrotique résistant aux corticoïdes et au CHLORAMBUCIL, et qui évoluait depuis l'âge de 2 ans.
La ponction-biopsie rénale avait révélé une hyalinose irrégulière et focale du flocculus.
- 2 rémissions incomplètes et 1 échec chez trois sujets présentant une glomérulopathie dite "extra-membraneuse".

- Sur 4 patients porteurs d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique, et des lésions de glomérulo-néphrite hyalino-proliférative modérée, 2 ont bénéficié d'une rémission complète ; il y a eu 2 échecs.
- 10 sujets, enfin, présentaient des lésions avancées de glomérulo-néphrites pariéto-prolifératives et lobulaires.
Dans 5 cas on a constaté une rémission incomplète avec, malgré l'importance des lésions, une amélioration des anomalies urinaires.

Des études dans le même sens étaient poursuivies aux Etats-Unis à la même époque. ADAMS, GORDON et MAXWELL avaient présenté une étude sur cette même AZATHIOPRINE, et avaient analysé son action sur certaines maladies du rein. Leur travail avait porté sur 19 patients qui présentaient un syndrome néphrotique, mais peu de lésions glomérulaires ; résistants aux corticoïdes ou intolérants aux doses élevées, tous ces sujets furent généralement améliorés de façon considérable par cette substance.

WHITE, CAMERON et TROUNCE publiaient la même année une statistique portant sur 18 observations, dont 13 enfants et 5 adultes, qui présentaient un syndrome néphrotique et des lésions de glomérulo-néphrite proliférative révélées par la ponction-biopsie rénale. Parmi ces 18 patients, 13 d'entre eux présentaient déjà des lésions avancées.

L'AZATHIOPRINE fut utilisée 13 fois et l'ENDOXAN 5 fois.

15 malades avaient été traités au préalable sans succès par des doses élevées de corticoïdes.

En retenant comme critère d'efficacité du

traitement la diminution de la protéinurie, WHITE et coll. relèvent sur leurs 13 observations d'enfants, 10 "succès" ; 3 d'entre eux virent disparaître complètement leur protéinurie ; un enfant rechuta après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude de ADAMS et coll., nous relevons que quatre patients étaient atteints d'un lupus érythémateux disséminé avec syndrome néphrotique ; trois d'entre eux présentèrent une rémission incomplète avec disparition des cellules de Hargraves. Dans un même ordre d'idées, notons que SALMON et LAMBERT avaient eu l'occasion de traiter neuf cas de lupus par les immuno-suppresseurs ; l'action bienfaisante du traitement se révéla avec netteté sur les douleurs subjectives, tout en améliorant l'état général. Il a également entraîné une nette régression des lésions cutanées, les lésions viscérales et rénales en particulier, une diminution de la poussée évolutive enfin.

SIANG et coll., en 1966, furent également amenés à traiter neuf cas de lupus érythémateux disséminé, et ont obtenu, avec l'ENDOXAN, trois très bons résultats, trois moyens et trois échecs.

Enfin, GRISLAIN, la même année, affirmant que le pronostic de lupus chez l'enfant, est avant tout au rein, notait le peu d'influence du traitement corticoïde sur la néphropathie, et qu'il pouvait même se révéler néfaste. Il concluait en soulignant, qu'à son sens, la néphropathie lupique, insensible à la corticothérapie et même aggravée par elle, était l'indication majeure des antimétabolites.

On mesure le chemin parcouru depuis POLLAK, PIRANI et KARK qui, en 1957, suggéraient que la

thérapeutique par les corticoïdes était responsable de l'amélioration des découvertes pathologiques par ponction-biopsie rénale. Le sombre pronostic de cette affection justifiait, à leur sens, l'essai d'un dosage de corticoïdes qui soit toléré au maximum, et ce, pendant une durée suffisante pour influencer l'expression biologique de la maladie rénale.

Rappelons enfin l'opinion de MILLIEZ et coll. qui, s'ils reconnaissent que les immuno-suppresseurs peuvent être actifs sur la néphropathie lupique, ce n'est dans leur expérience "que (sur) les formes relativement récentes et surtout comportant encore peu de lésions histologiques hyalines", leur emploi étant par ailleurs formellement déconseillé en cas d'insuffisance rénale avancée.

Quelle que soit la préférence que l'on accorde à l'une ou l'autre de ces substances chimiques, il faut rappeler les précautions à prendre et qui sont reconnues par tous :

- 1° - cette chimiothérapie doit toujours être précédée de la recherche et de la cure systématique des foyers infectieux, de la sphère O.R.L. et dentaires en particulier ;
- 2° - que l'on doit toujours associer des antibiotiques à large spectre et la PREDNISONE à petites doses : 10 à 20 mg par jour si le taux de l'urée sanguine et les chiffres tensionnels le permettent.

3) Toxicité :

En abordant le problème de la toxicité de la chimiothérapie immuno-suppressive, nous reprendrons la question soulevée par SCHWARTZ qui se

demandait si les phénomènes immuno-suppresseurs induits par ces drogues n'étaient pas nocifs pour le patient. Pour cet auteur, il n'est pas prouvé qu'ils soient associés à un accroissement de l'apparition de tumeurs malignes chez l'homme. L'envahissement par des agents infectieux est une menace plus immédiate ; avec SWANSON ils signalent trois cas dus à un tel processus, dont deux pneumonies virales et une septicémie à germes GRAM négatif. A ce propos, ils mettent en parallèle le syndrome d'agammaglobulinémie. Ils remarquent qu'aucun de leurs patients ne devint agammaglobulinémique en rançon d'un traitement par les antimétabolites. Ils affirment que malgré l'inhibition des réponses primaires et secondaires, des taux suffisants d'immunoglobulines ayant probablement le spectre habituel d'une activité antivirale et antibactérienne, sont maintenus. Ces patients sont comparables aux agammaglobulinémiques traités par des gamma-globulines de remplacement.

Dans les deux cas, aucune réponse immunologique n'est élaborée, mais les infections bactériennes n'apparaissent pas parce que les taux d'immunoglobuline "normale" sont maintenus. Dans leur expérience il apparaît à ces auteurs que l'AZATHIOPRINE et le METHOTREXATE, employés avec prudence n'entraînent pas un degré d'immuno-suppression néfaste pour le malade. Mais, ils soulignent cependant que les effets à long terme de ces drogues demandent à être considérés.

Les conséquences hématologiques engendrées par ces cytotoxiques sont bien connues, et demeurent au premier plan des préoccupations. L'atteinte des lignées blanches est la plus fréquente et la plus classique.

SWANSON et SCHWARTZ ont posé le problème de savoir si un certain degré de sidération de la moelle osseuse était nécessaire pour "l'immunosuppression". Bien qu'ils aient constaté l'existence d'une leucopénie quasi constante, elle ne leur semble pas nécessaire ni efficace.

En 1965, LAGRUE, JACQUILLAT, BARIETY et MILLIEZ précisaient que, pour eux, les accidents hématologiques constituent le risque majeur de la chimiothérapie : une telle éventualité a été observée chez des malades traités par la 6 MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL) et la MECHLORETHAMINE (CARYOLYSINE), mais elle n'a jamais été déplorée chez les patients traités par le CHLORAMBUCIL seul.

Sur 114 observations, 9 cas de leucopénies accompagnées de manifestations cliniques (syndrome infectieux et syndrome hémorragique) furent dépistés. Si des cas d'aplasie médullaire ont été relevés, celle-ci n'a jamais été complète et le syndrome s'est toujours rapidement corrigé. BERNARD, ORSINI et coll. notent, parmi 17 cas étudiés, 2 leucopénies relatives qui ont été améliorées par simple réduction du traitement ; une anémie avec hypoplasie médullaire notable ; une hypoplasie médullaire sans retentissement périphérique. Une seule de leurs observations fait part du risque infectieux possible, une enfant traitée par le CHLORAMINOPHENE pour une néphropathie ayant présenté un zona intercostal nécrotique d'évolution d'ailleurs favorable.

Avec l'IMMURAN, WHITE et coll. ont eu à déplorer 6 cas de sidération de la moelle osseuse, dont deux développèrent une agranulocytose transitoire.

ADAMS et coll. relèvent avec l'AZATHIOPRINE sept cas d'anémie, sept leucopénies, trois fois

une thrombocytopénie. Avec ce même produit, LAGRUE note trois cas de leucopénie importante (inférieure à 2 000 leucocytes par mm³) ; mais dans une observation, la patiente avait reçu déjà du CHLORAMBUCIL pendant dix mois ; les deux autres fois, les sujets avaient des lésions histologiques sévères et une clearance à la créatinine très diminuée.

En ce qui concerne le problème d'une relation éventuelle entre la leucopénie et l'efficacité du traitement immuno-suppresseur, nous retiendrons que BONToux et coll., rapportant leur expérience thérapeutique du CHLORAMINOPHENE dans 37 cas de polyarthrite rhumatoïde et 3 cas de rhumatisme psoriasique, soulignent que s'il existe une corrélation significative entre le degré de leucopénie et de neutropénie atteint et l'efficacité thérapeutique, il n'existe par contre pas de corrélation entre lymphopénie et efficacité du traitement.

Cette constatation conduit les auteurs à penser que le CHLORAMINOPHENE possède, plus qu'une action immuno-suppressive proprement dite, une action sur les phénomènes inflammatoires qui suivent la réaction immunologique. On retrouve cette idée chez SALMON et LAMBERT qui estiment que, aux doses utilisables chez l'homme, les substances immuno-suppressives semblent agir surtout sur les réactions allergiques de type retardé, plutôt que sur les phénomènes allergiques humoraux, mais aussi sur les réactions inflammatoires non spécifiques.

LAGRUE et BARIETY précisant l'intérêt des immuno-suppresseurs chez l'enfant, nous paraissent être d'un avis différent : ils soulignent en effet l'action préférentielle du CHLORAMINOPHENE sur les lymphocytes. L'action hématologi-

que lente et progressive de ce produit en fait une drogue de choix, nous l'avons vu. LAGRUE a pu ainsi constater :

- . que la dépression leucocytaire ne commence pas avant le 2ème ou le 3ème mois ;
- . qu'il est toujours possible, en réduisant les doses, de maintenir un certain degré de leucopénie autour de 3 000 leucocytes par mm³ ;
- . qu'il existe alors une lymphopénie élective avec chute des lymphocytes autour de 10 %.

Si on se souvient que le délai d'apparition de l'efficacité du CHLORAMBUCIL est de deux à trois mois, il semble bien que l'on puisse établir une corrélation entre la leucopénie et la lymphopénie d'une part, l'efficacité thérapeutique d'autre part. De toute manière, la leucopénie peut persister pendant des mois, même après l'arrêt du traitement. Il ne faut pas s'en inquiéter car elle finit toujours par disparaître (LAGRUE).

Il ne faut pas, cependant, négliger les risques d'accidents de surinfection qui sont liés aux propriétés immuno-suppressives elles-mêmes. Nous avons vu que SCHWARTZ avait eu à déplorer deux pneumonies virales et une septicémie à germes GRAM négatif. LAGRUE relève dans sa statistique la possibilité de surinfections virales sous forme de zona et de varicelle, dans 10 % des cas. Plusieurs cas d'hépatites sont signalés qui seraient plus fréquents avec les antimétabolites.

WHITE et coll., pour qui la leucopénie apparaît également comme une utilité thérapeutique, ont noté quelques cas de stomatites d'évolution favorable.

Avec l'AZATHIOPRINE, ADAMS et coll. ont remarqué la fréquence des troubles digestifs à type de brûlures gastriques, nausées, anorexie.

LAGRUE constate les mêmes incidents, mais que l'on peut éviter ces inconvénients en administre le produit au milieu des repas, et l'associant éventuellement à des préparations anti-acides.

Si ces troubles persistaient, on peut les contrôler avec les anti-histaminiques, la CHLORPROMAZINE, le PRIMPERAN (MILLIEZ).

Une chute des cheveux avec alopécie parfois importante est fréquente avec l'ENDOXAN. Mais, ce type d'incident n'est peut-être pas l'apanage de ce seul produit, car nous l'avons rencontré avec une autre substance dans l'une de nos observations.

NOS OBSERVATIONS

Observation n° 1 -

Monique C..., née le 5 mai 1948.

Adressée au Centre hospitalier de Chartres
pour hématurie, le 13 novembre 1962.

- Début en février 1962 par angine, hyperthermie à 39°, altération de l'état général, albuminurie à 6 g.
- En juin 1962, vomissements, température à 40°, hématurie macroscopique, douleurs lombaires, infection urinaire à colibacilles, cuti-réaction négative, oedème malléolaire bilatéral, tension artérielle à 11/6.
- A l'admission, on constate tous les signes d'une néphrite ; pas de retentissement cardiovasculaire ; urée à 1,20 g ; hématurie macroscopique.
- Adressée dans le service du Professeur MILLIEZ en mars 1963, où elle séjourne deux semaines.

Bilan au mois de mars 1963 :

- . urée sanguine = 0,25 g
- . Van-Slyke = 86 ‰
- . B.S.P. = 59 ‰
- . Bilan électrolytique normal
- . Hématies/minute = 4 730
- Leucocytes/minute = 1 870
- . Le dosage pondéral de l'albuminurie est à 2,07 g/l.
- . N.F.S. = 3 800 000 G.R.
 3 200 G.B.
 61 ‰ G.N.
- . V.S. accélérée à 52 - 90.

- . La recherche des cellules de Hargraves a été négative à trois reprises.
 - . Une P.B.R. est pratiquée, qui montrait l'existence d'une hyalinisation d'anses glomérulaires, accompagnées d'une prolifération endothéliale modérée ou légère, selon les glomérules.
- Aspect de glomérulo-néphrite subaiguë.

L'évolution vers la glomérulo-néphrite chronique inéluctable fait poser l'indication d'un traitement par les MOUTARDES-AZOTEES, sous forme de CHLORAMINOPHENE, en associant la prise de 10 mg de CORTANCYL.

La poussée d'infection urinaire est expliquée par l'existence d'un discret reflux à la cystographie rétrograde.

Le traitement est poursuivi en 1963 et 1964, et a été cessé en 1965. La protéinurie se maintenait autour de 3 g/24 h ; les hématies/minute autour de 20.000.

Avait repris son travail et ne se plaignait de rien.

- De nouveau hospitalisée en octobre 1967, au Centre hospitalier de Chartres, pour une fausse-couche.

Elle est à nouveau adressée dans le service du Professeur MILLIEZ, pour bilan :

- . L'examen somatique était normal
- . Tension artérielle = 14-9
- . Protéinurie = 3,4 g/24 h
- . Hématies/minute = 112 000
Leucocytes/minute = 1 880
- . Urée sanguine = 0,50 g/litre
- . Urée urinaire = 10,5 g/24 h

- . Créatininurie = 22 mg/litre
- . Clearance à la Créatinine = 104 ml
- . N.F.S. = 2 970 000 G.R.
4 000 G.R.
71 % G.N.
195 000 plaquettes
- . Bilan électrolytique normal
- . Protides = 65 g
- . Albumine = 40 g
- . Gamma-globuline = 12
- . V.S. = 65 - 100
- . E.C.G. = normal
- . Radiographie pulmonaire = I.T.N.
- . Urographie I.V. = reins de petite taille
- . P.B.R. = compte rendu histologique n° 67744

- 1°/ Il y a 11 glomérules sur la préparation ;
6 sont complètement ou presque complètement transformés en pain à cacheter.
Dans les 5 autres glomérules existe une prolifération, en général de cellules endocapillaires, et surtout, une élaboration de matériel hyalin PAS +, parfois très importante.
Certains floculus sont adhérents à la capsule de Bowmann avec prolifération des cellules épithéliales capsulaires.
- 2°/ Les artères et les artérioles ont une paroi nettement épaissie.
- 3°/ Le tissu interstitiel contient de larges zones de sclérose importante avec infiltration par des cellules mononucléées.
- 4°/ De nombreux tubes sont atrophiques.
Certains ont presque complètement disparu ; d'autres ont une lumière béante et un épithélium aplati.
- 5°/ Violet de Paris négatif.

Conclusion :

Tous les éléments du parenchyme rénal sont considérablement altérés. Un diagnostic morphologique est devenu actuellement impossible (Docteur BARIETY).

- Mai 1968 : apparition d'une hypertension artérielle à 21-13 ;
chute de la clearance de l'urée.

On tente donc de reprendre le CHLORAMINOPHENE à la dose de 3 comprimés par jour, avec :

- . ALDOMET, 1 comprimé le matin et le soir
- . NEPRESOL, 1/2 comprimé le matin et le soir.

- Octobre 1968 : nouvelle hospitalisation pour complication pulmonaire infectieuse.

Aggravation progressive de l'état général ;

Tension artérielle = 18-12 ;

Tachycardie ;

Gros foie ;

Purpura en fin d'évolution.

Exitus brutal le 24 octobre 1968.

Observation n° 2 -

Evelyne T..., née le 15 juillet 1955.

Adressée au Centre hospitalier de Chartres le 29 mars 1968 pour des arthralgies avec un purpura important.

- Le début des troubles remonte à une semaine, par des douleurs articulaires des deux chevilles et des deux genoux, accompagnant une éruption purpurique avec des petites taches ecchymotiques au niveau des deux membres inférieurs.
- Une fièvre modérée aux alentours de 38 °.
- Cette enfant ne présentait pas d'antécédents particuliers, et avait subi la vaccination par le B.C.G.
- A l'examen, on note :
 - . une atteinte certaine de l'état général
 - . enfant pâle, peu fébrile (37°5)
 - . tension artérielle à 11,5-7
 - . pouls à 88 pulsations/minute
 - . au niveau des deux membres inférieurs, l'existence de nombreux éléments purpuriques.
- Deux jours après son admission, un syndrome abdominal douloureux avec moelena se fait jour.
La vitesse de sédimentation est à 17 - 38 - 105.
- Au bout de quinze jours d'évolution, on note l'apparition d'une hématurie microscopique :
 - . le Compte d'Addis-Hamburger en montre des Hématies/minute à 78 160
Leucocytes/minute à 38 340

- . cette hématurie microscopique se maintient autour de 150 000 hématies/minute, pour atteindre une fois le chiffre de 385 400 hématies/minute.
- . l'urée sanguine ne dépassera pas 0,34 g/l.
- . il n'y a pas de protéinurie.

- L'évolution est émaillée de :

- . crises abdominales douloureuses
- . hématurie
- . reprise du processus hématologique sous forme d'une seconde poussée de purpura.

- Un traitement par le CORTANCYL est institué devant l'existence de cette hématurie macro ou microscopique.

- Au début de juin 1968, l'enfant est revue dans le service, en consultation, et on note des hématies/minute à 385 400, sans qu'il y ait une reprise des manifestations cutanées ou articulaires.

Un traitement par le CHLORAMINOPHENE est institué à raison de 2 comprimés par jour.

L'absence de protéinurie est considérée comme de bon pronostic.

- Au mois d'août 1968, devant la persistance des hématuries, résistant aux CORTICOIDES et au CHLORAMINOPHENE, Evelynne est confiée au Centre de la Croix-Rouge Française; à Margency.

Le traitement entrepris le 13 juin 1968 y est poursuivi jusqu'au 28 janvier 1969, soit 7 mois.

La posologie du CHLORAMINOPHENE a été portée progressivement à 2, 3, puis 4 comprimés, pour une enfant de 40 kg.

Il a été bien toléré sur le plan hématologique, comme le témoignent les tableaux ci-contre.

Sur le plan clinique, l'état de l'enfant a été continuellement satisfaisant, durant toute la durée de son séjour.

Sur le plan biologique, si on n'a pas constaté de réapparition de l'albuminurie, l'hématurie microscopique a par contre toujours persisté ; le débit d'Addis se maintenant au-dessus de 100 000 hématies/minute jusqu'en février 1969, et ce n'est, paradoxalement, qu'après l'arrêt du CHLORAMINOPHENE qu'on a constaté des résultats sensiblement meilleurs, puisqu'il n'y avait plus que 7 500 hématies/minute le 27 mars 1969.

- L'enfant est rendue à sa famille le 4 avril 1969, et est réhospitalisée à Chartres le 25 août 1969 :

- . l'état général est bon
- . il n'y a pas d'albuminurie
- . les hématies/minute sont à 8 800
- . la V.S. est à 5 - 14 - 71
- . l'urée sanguine est à 0,30 g/l.
- . le bilan fonctionnel rénal est satisfaisant.

En dehors des hématies/minute encore un peu élevées, l'ensemble permet d'entretenir un bon espoir de guérison complète, sans séquelle évolutive.

Nous regrettons l'absence de biopsie rénale ; cette observation ne peut être considérée comme étant rigoureusement déterminante.

U R I N E S

NOM : T....

Prénom : Evelyne

Jours		Août					Septembre				
Dates	Jours	12	29	3	5	9	12	16	19	23	26
Albumine	Volume	850	250	250		450		600		500	
	par litre	0	0,20	0		0		0,07		0	
	par 24 h.	0	0,05	0		0		0,04		0	
Hématies minutes		332200	160000		34040				195200		
Leucocytes minutes		3350	1260		11040				3200		
Cylindres					0		0		0		
Culot		Leuco- Hémat Cyl. 0					Leuco- Hémat		Leuco- Héma +		Leuco- Hémat
Chloramino-phène		2 c		3 c							

NOM : T...

Prénom : Evelynne

Dates 68	Mois Jours	Sept. Octobre					Novembre				
		30	3	7	10	21	24	28	31	7	14
Volume par litre par 24 h.	Volume	700		750	700	800	48	500		800	250
	Albu- mine	0		0	0	0		0		0	0
		0		0	0	0		0		0	0
Hématies minutes			133200		140100		116100		140500	55000	
Leucocytes minutes			7400		4900		2780		7800	1800	
Bactériologie										stérile	
Culot							Leucot Hémat				
Chloraminophène		3 c	4 c								

U R I N E S

NOM : T...

Prénom : Evelyne

Dates 69	Jours		Février		Mars	
	Jours	13	20	27	13	20 27
Volume		750	850	550	750	750 550
Albu- mine	par litre	0	0	0	0	0
	par 24 h.	00	0	0	0	0
Hématies minutes		66500	800	30700		7500
Leucocytes minutes		950	1350	1200		1500

H E M A T O L O G I E

NOM : T...

Prénom : Evelyne

Dates		Mois	Août	Septembre					Octobre			
68	Jours			12	19	26	5	12	19	24	30	7
Erythrocytes				4800					5140			
Hémoglobine		gr.		12,9					12,5			
		%		92					89,5			
Valeur globulaire				0,96					0,87			
Hémato				38					4050			
Leucocytes			5900	4700	6200	5750	6000	7500	5800	4975	4100	5300
Polynucléaires neutrophiles			65	60	69	80	66	84	67	74	71	71
Polynucléaires eosinophiles			7,5	9	6	6	8	4	1	9	8	12
Lymphocytes			14	20	19	6	16	4	20	10	10	8
Grands lymphocytes			L					7				
Monocytes			8	9	5	7	10	} 1	9	7	10	7
Baso			4	2	1	1	0		2	0	1	2
Monohyperbaso.			1						1			
Vitesse sédiment.				5/17				4/13				8/16
Grands leucocytes			0,5									

Dates	Mois		Octobre		Novembre		Décembre			Janvier		
	68/69	Jours	21	28	12	19	28	5	12	16	2	6
Erythrocytes												
Hémoglobine	gr. %				5150							
					13,6 97							
Valeur globulaire												
0,94												
Hématocrite												
41												
V.C. moyen												
80												
Leucocytes												
4750 4150 3800 3550 3775 5950 3950 4400 4750 5100												
Polynucl. neutrophiles												
78 68 10 74 74 82 86 65 67 69												
Polynucl. éosinophiles												
6 14 2 8 8 8 8 13 9 13												
Lymphocytes												
9 11 6 9 6 3 3 5 7 4												
Monocytes												
7 5 8 9 9 7 3 16 17 14												
Baso												
0 2 2 0 2 0 0 0 0 0												
Vitesse sédimentation												
5/19 7/20												
Chloraninophène												
4 c 4 c 4 c 4 c 4 c 4 c 4 c 4 c 4 c 4 c												
Plasmocyte												
1												
Mycocytes												
1												

HEMATOLOGIE

NOM : T...

Prénom : Evelyne

Dates	Mois Jours	Janvier			Fév.			Mars
		14	16	20	27	17	27	
Erythrocytes						5070		
Hémoglobine	gr.					13,4		
	%					96		
Valeur globulaire						1,01		
Hématocrite						42		
Leucocytes		2300	2625	4025	6000	5750		
Polynucl. Neutrophiles		70	79	77	77	77		
Polynucl. éosinophiles		11	3	12	4	3		
Lymphocytes		9	2	6	4	14		
Monocytes		10	15	5	15	6		
Baso		0	0	0	0	0		
Vitesse sédimentation				7/18		5/20	5/20	
Chloraminophène		2 c	2 c	4 c				

DOSAGES : SANGUINS

NOM : T...

Prénom : Evelynne

Dates	Mois	Sept.	Déc.	Janv.	Fév.
68/69	Jours	19	19	20	17
Urée		0,26	0,35	0,29	0,37

Observation n° 3 -

Claire N..., 6 ans.

A été hospitalisée au Centre hospitalier régional de Clermont-Ferrand, du 28 août au 23 septembre 1968, pour un purpura rhumatoïde.

- On ne relève aucun antécédent particulier chez cette enfant, ni personnel, ni familial.
- Le 23 août 1968 : appendicectomie.
- Le 26 août, elle présente un état de mal convulsif, avec une température à 39°.
Cet état de mal a cédé sous GARDENAL et VALIUM.

36 heures après, soit le 28 août, l'enfant, toujours fébrile, présente un moelena et surtout un purpura d'allure très rapidement nécrotique, qui apparaît au niveau des membres inférieurs et au niveau des mains.

L'enfant est somnolente.

Deux diagnostics sont alors envisagés :

- . soit une méningococcémie,
 - . soit un purpura rhumatoïde.
- La numération formule sanguine montre :
 - . un taux de plaquettes normal
 - . une leucocytose à 20 000
 - . une polynucléose à 65 %.
 - La vitesse de sédimentation est à 70.
 - Des hémocultures sont négatives, ainsi que les trois ponctions lombaires pratiquées.
 - La fibrine est à 4 g.
 - Sur le plan rénal, il existe une albuminurie avec de très nombreux cylindres hyalins, et

granulo-hyalins ; de nombreux leucocytes et de rares hématies à la cytologie.

- Il existe des perturbations électrolytiques, avec en particulier une hyponatrémie à 116 mEq.
- Le fond d'oeil est normal.
- L'électroencéphalogramme montre une altération lente, diffuse de l'électrogénèse, avec un dysfonctionnement grave des structures profondes.

Devant l'état particulièrement alarmant de cette enfant, une antibiothérapie massive est instituée, et elle reçoit des doses importantes d'HYDROCORTISONE : 400 mg/24 heures.

Le lendemain de son hospitalisation, le diagnostic de purpura rhumatoïde est confirmé par l'apparition d'oedèmes des chevilles et des poignets, très importants.

Enfin l'albuminurie va persister alors que l'état de l'enfant s'améliore progressivement ; et surtout, on note l'apparition d'une hématurie microscopique.

L'état de l'enfant est cependant resté critique pendant une dizaine de jours, où ont persisté des troubles de la conscience importants ; et surtout, l'enfant est restée en oligurie pendant cinq jours.

L'état de mal convulsif du début, qui entre bien dans le cadre d'un purpura rhumatoïde, a certainement été aggravé par :

- . l'hyponatrémie
- . l'hypoglycémie,

cette enfant n'ayant pas été perfusée après son appendicectomie.

Au cours de l'évolution, on note que les douleurs abdominales ont disparu, et qu'il n'y a pas eu de rechute de purpura.

Par contre l'albuminurie et l'hématurie microscopique persistant, on est conduit, en novembre 1968, à pratiquer une ponction biopsie rénale, qui révèle les lésions suivantes :

"Le fragment examiné contient près de 70 glomérules.

La moitié environ a un aspect normal, les autres présentent des altérations de degrés variables, soit hypercellularité endocapillaire simple ; soit atteinte segmentaire du floculus sous forme d'un dépôt hyalin englobant plusieurs anses capillaires et parfois accolé à la capsule de Bowmann adjacente (synéchies floculo-capulaires) ; soit dilatation de la capsule de Bowmann avec rétraction du floculus au pôle vasculaire. Un seul glomérule est complètement hyalinisé.

Les tubes ont une structure normale ; beaucoup ont une lumière encombrée d'hématies.

Le tissu interstitiel est le siège de nombreux petits foyers de fibrose intertubulaire, sans infiltrat cellulaire.

Enfin, les artères sont normales, que ce soient les artérioles périglomérulaires ou les artères de plus gros calibre. Il n'existe en particulier aucune image suggestive de périartérite noueuse.

AU TOTAL :

- 1 - Atteinte glomérulaire à tendance segmentaire et focale, touchant un nombre assez important de glomérules (environ 50 %). Son aspect est assez caractéristique du purpura rhumatoïde, sans en être spécifique.
- 2 - Fibrose intertubulaire en foyers.
- 3 - Présence d'hématies dans les lumières tubulaires."

Un traitement par le CHLORAMINOPHENE est institué fin décembre 1968.

- L'enfant est hospitalisée au Centre hospitalier de Chartres, en juin 1969.

De cette hospitalisation on note alors une évolution assez capricieuse de la protéinurie et du débit des hématies/minute :

- . entre 2,04 g/l. et 0,15 g/l. de protéinurie
 - . avec un débit minute des hématies variable entre 3 500 et 30 000 ; avec toutefois, au fil des examens bimensuels, une tendance progressive vers la normalisation.
- La vitesse de sédimentation allait en s'amen-
dant progressivement avec des chiffres ini-
tiaux de 30 - 50, aux alentours de 15 - 30 - 80
au mois de juin.

On peut noter que la normalisation quasi-com-
plète des examens d'urines observée en fin de
séjour au Centre hospitalier de Chartres, ne
s'était pas confirmée lors du retour de l'en-
fant à domicile, et donc de sa reprise d'acti-
vité, qui était très soutenue.

A signaler l'importance du rôle du repos au
lit, dans l'amélioration pendant le séjour au
Centre hospitalier de Chartres, avec une for-
mule équilibrée normalement et les plaquettes
restant supérieures à 100 000.

Mais, fin juin 1969, à la veille d'un départ
en vacances en Auvergne, l'enfant présentait
quelques pétéchiies, et une augmentation assez
brutale de son hématurie/minute, à 40.000.

Les éléments purpuriques, petechiaux et ecchy-
motiques ayant une nette tendance à s'accroître

d'une part ; les examens hématologiques montrant d'autre part une phase de pancytopenie critique en rapport avec une hypoplasie médullaire, on est conduit à baisser très vite, puis à suspendre le traitement par le CHLORAMINOPHENE.

Les globules rouges étaient en effet à
3 500 000 ;
les leucocytes à 1 500 ;
les plaquettes à 70 000.

Devant cet état de fait, un traitement de :

. 15 mg puis 10 mg de PREDNISONE

est institué : on assiste alors à la réparation de la pancytopenie, en même temps que l'hématurie disparaît complètement ainsi que la protéinurie, et la V.S. se normalise à 2 - 4 - 10 à plusieurs reprises.

L'enfant reste maintenue à 10 mg de PREDNISONE par jour, quand elle quitte définitivement la région de Chartres, le 15 octobre 1969.

Son état clinique est excellent, sans signes hémorragiques d'aucune sorte, avec une tension artérielle à 9 - 6.

Les hématies/minute sont à 2 700 et l'élimination de la B.S.P. normale ainsi que l'épreuve de dilution et de concentration.

Quant à la clearance à la créatinine, perturbée pour des raisons techniques, elle ne peut être interprétée correctement.

Observation n° 4 -

Martine H..., née le 3 juillet 1951.

A été hospitalisée au Centre hospitalier de Chartres, en mai 1964, pour un érythème noueux avec réaction hyperfébrile à 40°.

- L'enfant n'avait pas reçu le B.C.G., et la cuti-réaction à la tuberculine était négative.
- Au mois de janvier 1963, elle avait présenté un syndrome douloureux de la cheville gauche, pour lequel le diagnostic d'entorse avait été porté.
- Une soeur asthmatique ; un frère décédé de méningite tuberculeuse.
- Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est porté, la recherche de cellules lupo-érythémateuses s'étant avérée positive en septembre 1964.

On notait déjà l'existence d'une hématurie, le débit d'Addis révélant 201 600 hématies/minute.

- Un traitement par le CORTANCYL était institué à doses importantes
de 8 comprimés
et le PLAQUENIL à raison de 2 comprimés
pour une enfant de 45 kg.
- En février 1965, l'enfant est réhospitalisée, pour un nouveau bilan.

On note :

- . l'importance du syndrome cuschinoïde
- . la V.S. à 4 - 12 - 56
- . l'hémogramme satisfaisant à 4 300 000 G.R.
6 800 G.B.

- . les hématies/minute témoignant d'une atteinte rénale : 18 000/minute.
- Le diagnostic de néphropathie lupique ne fait pas de doute, et on décide de suspendre le traitement corticoïde, et de mettre l'enfant à 3 comprimés de PURINETHOL par jour.
- En mars 1965, surviennent des accidents infectieux et nécrotiques de la hanche et des orteils, secondaires à une hypogranulocytose. L'hémogramme révélait en effet :
 - . une anémie à 2 800 000 G.R.
 - . une leucopénie à 2.800 G.B.avec 31 % de polynucléaires seulement.

On parvient par des transfusions de sang total, et la PENICILLINE à hautes doses, à enrayer cette situation alarmante ; et l'on reprend

. le PURITHENOL à 1 comprimé/jour, dosage qui paraît bien supporté, ainsi qu'en témoignent les divers hémogrammes.

Sur le plan de la néphropathie, ce traitement paraît bien être efficace puisque le Compte d'Addis, à cette époque, révélait des hématies/minute à 960.

- De juin 1964 à février 1966, on note une persistance, et même une recrudescence de l'hématurie, puisqu'en janvier 1965 le débit d'Addis était à 14 383 hématies/minute.
- En janvier 1966, on décide d'entreprendre un traitement par :
 - . le CHLORAMINOPHENE, à raison de 2 comprimés/jour.
- De février 1966 à décembre 1966, on note une influence favorable du traitement, puisqu'en

mai et en septembre 1966, le compte d'Addis était à 800 hématies/minute.

Le CHLORAMINOPHENE était alors diminué à un comprimé/jour.

- En mars 1967, on note l'apparition de lésions cutanées des mains et des coudes, et que la peau est grise.

Les hématies/minute sont à 13 120.

On augmente le CHLORAMINOPHENE à 1,5 comprimé/jour.

Un nouveau bilan était pratiqué en avril de cette même année :

- . il n'y avait pas de protéinurie
- . la V.S. était à 8 - 18 - 68
- . les hématies/minute à 8 260
- . la clearance moyenne de l'urée à 82 %
- . Volhard = 1000 - 1025
- . la tension artérielle à 11 - 8.

On décide de poursuivre le CHLORAMINOPHENE à la dose de 1 comprimé 1/2.

- De juin 1967 à novembre 1968, les hématies/minute se stabilisent aux alentours de 600, avec des variations allant de 1200 à 180 .

Il n'y a toujours pas d'albuminurie.

- On novembre 1968, on note :
 - . que l'enfant a tendance à perdre ses cheveux depuis quelques temps ;
 - . qu'elle a des nausées ;
 - . qu'elle est asthénique, triste ;
 - . qu'elle a présenté des éruptions douloureuses au niveau des paupières, surtout lors de l'exposition au froid.

Les hématies/minute sont stables aux alentours de 2 000.

o

- Au mois de juin 1969, un nouveau bilan est pratiqué :

- . Hématies/minute = 2 138/minute
- . Albumine = 0
- . Numération globulaire = 3 060 000 G.R.
5 150 G.B.
1,02 V.G.
63 % P.N.
- . Tension artérielle = 13 - 8

L'état général est bon, bien que cette jeune fille se surmène trop dans tous les domaines.

On décide alors un essai d'arrêt de traitement. En ce qui concerne la tendance à perdre ses cheveux, on note que ceci a nettement diminué.

- Au mois d'octobre 1969, on vérifie :

- . le débit des hématies/minute = 2 750
- . Albumine = 0
- . Numération Globulaire = 3 870 000 G.R.
4 900 G.B.

L'enfant accuse une symptomatologie fonctionnelle (asthénie - insomnie - sudation nocturne) qui contraste avec l'excellente impression physique. Un bilan approfondi est entrepris, qui révèle :

- . Protides = 89 g
- . Electrophorèse = Albumine : 54
 α_1 globulines : 4
 α_2 globulines : 7

β globulines : 15

γ globulines : 20

. Recherche des cellules de Hargraves = négative

. V.S. = 16 - 41

. Sur le plan rénal :

+ Albumine = 0

+ Sucre = 0

+ Hématies/minute = 1 090/minute

+ Leucocytes/minute = 1 100/minute

Urée = 0,27

. L'examen hématologique = + Numération
globulaire : 4 180 000 G.R.

4 720 G.B.

51 % P.N.

o
o o

- V -

COMMENTAIRES ET REFLEXIONS
SUR LE PRONOSTIC D'AVENIR

- : -

Notre première observation était donc celle d'une jeune fille dont la symptomatologie s'imposait d'emblée en faveur du diagnostic de néphrite avec des oedèmes des membres inférieurs, une élévation de l'azotémie, une hématurie macroscopique, sans retentissement sur la tension artérielle. Le problème de l'étiologie demeurerait en suspens, car, si on retrouvait une angine dans les antécédents proches, on ne pouvait mettre en évidence la présence de streptocoque hémolytique au prélèvement de gorge. Il existait d'autre part une infection urinaire à colibacilles, qui pouvait faire évoquer une étiologie malformative possible. Le lupus érythémateux avait été évoqué, mais ce diagnostic devait être abandonné, les recherches en ce sens s'étant avérées négatives.

Si le bilan pratiqué dans le service du Professeur MILLIEZ à Paris au mois de mars 1963 pouvait paraître assez satisfaisant, la ponction biopsie rénale devait, malheureusement, révéler l'existence de lésions qui s'imposaient en faveur d'une glomérulo-néphrite subaiguë.

La gravité de ce diagnostic avait paru, étant donné l'évolution qui s'y rattache en règle, justifier l'institution d'un traitement par le CHLORAMBUCIL. L'association à une dose modérée de PREDNISONE était apparue souhaitable ; une telle manière de faire permettant, nous l'avons vu, une meilleure tolérance de la thérapeutique immuno-suppressive.

La poussée d'infection urinaire, dont l'explication avait pu être retrouvée à la cystographie rétrograde, avait pu être jugulée par

les antibiotiques ; on avait également procédé à un traitement soigneux de la bouche, car la plupart des dents étaient cariées.

Il apparut d'abord qu'une telle façon d'envisager la conduite du traitement ait donné satisfaction : nous constatons que, sortie du service en bon état apparent fin mars 1963, notre patiente avait pu reprendre son travail, et qu'elle menait une vie à peu près normale. Deux symptômes cependant demeuraient inquiétants : la persistance d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie assez élevée. Un temps assez long était ainsi passé, et le traitement par le CHLORAMINOPHENE n'était pas poursuivi au-delà de deux années. Il semble que la tolérance hématologique ait été bonne pendant cette période. De l'ORACILLINE avait été prescrite, et il semble que cette prescription ait été suivie assez régulièrement.

En octobre 1967, un séjour prolongé au Centre hospitalier de Chartres, prévu primitivement pour une mise au point de l'état rénal (en raison de l'albuminurie persistante), se trouve compliqué par l'incident de la fausse couche ; nous avons vu que, très peu de temps après, était apparue une poussée de néphrite aiguë : angine avec hématurie, présence de streptocoque hémolytique au prélèvement de gorge.

On parvenait à juguler le caractère aigu de cette symptomatologie grâce à la PENICILLINE ; le diagnostic de glomérulo-néphrite subaiguë susceptible de poussées avec aggravation, paraissait alors le plus vraisemblable. Toutefois, la notion d'une vitesse de sédimentation très accélérée n'était pas sans laisser perplexe.

Le bilan très complet pratiqué en décembre de la même année, dans le service du Professeur MILLIEZ, pouvait faire penser qu'il existait une stabilisation de cette glomérulo-néphrite subaiguë. Mais, le résultat de la seconde ponction-biopsie rénale obligeait, malheureusement, à se rendre à l'évidence. La seule lecture du compte rendu histologique du Docteur BARIETY est éloquente.

Devant cet état de fait, un grave problème moral allait se poser : cette jeune fille et son fiancé avaient exprimé le désir de se marier rapidement. Le problème était des plus difficiles à résoudre car la question d'une éventuelle greffe rénale ultérieure paraissait, en l'état actuel des connaissances, trop délicate à proposer. L'état de décompensation rénale avec élévation importante de la tension artérielle et chute de la clearance de l'urée, avait fait tenter une reprise du CHLORAMINOPHENE. Cette ultime relance d'un traitement à visée immuno-suppressive devait se révéler illusoire ainsi qu'en témoigne la survenue du décès brutal, 15 jours après la célébration du mariage, dans un tableau de complication infectieuse pulmonaire et insuffisance rénale aiguë.

A la lumière de ce que nous avons appris précédemment, il apparaît que nous ne pouvons, en fin de compte, que constater l'échec du traitement. Mais la question demeure posée de savoir si cette jeune fille, aussi sévèrement atteinte, a pu bénéficier pendant plus de cinq années d'une rémission, aussi "incomplète" soit-elle, grâce au traitement immuno-suppresseur.

Si nous reprenons les critères cliniques exigés par MILLIEZ et coll., il semble que l'on ne puisse pas répondre par l'affirmative, du fait

même de la persistance d'une protéinurie importante et de l'hématurie microscopique. Il est, nous semble-t-il, malgré tout permis de se demander :

- 1°/ Si l'amélioration clinique qui s'est poursuivie de mars 1963 à novembre 1967, soit pendant 4 ans 1/2, ne doit pas être imputée au traitement, en dépit de la médiocrité des résultats biologiques.
- 2°/ Si l'incident de la fausse-couche n'a pas représenté le facteur déclenchant de la grave poussée évolutive qui a entraîné les manifestations de l'insuffisance rénale que l'on sait.

Il ne nous paraît pas trop hasardeux de répondre par l'affirmative à la première question : il faut remarquer, à ce propos, que les résultats de la ponction-biopsie rénale et le verdict du Professeur MILLIEZ n'incitaient pas, en 1963, à l'optimisme. Il fallut cependant se rendre à plus de confiance, en constatant que cette jeune fille menait, en fait, une vie normale. Nous ne possédons pas, malheureusement, les chiffres exacts de la protéinurie à cette époque. Le terme de "rémission incomplète" nous paraît, malgré tout, pouvoir caractériser l'évolution de la maladie pendant cette période.

Répondre à la seconde question posée nous conduit, en fait, à soulever d'autres problèmes. Si l'on retient que la notion de l'épisode en lui-même, avec tout ce qu'il comporte d'incertitude notamment sur le plan infectieux, a pu constituer une "aggression" survenant sur un organisme gravement débilité, l'explication la plus probable est celle d'une complication d'origine bactérienne ayant entraîné des lésions

irréversibles, d'évolution très rapide. Cette hypothèse a le mérite de pouvoir être reconnue dans le cadre classique de l'évolution du mal de Bright que nous connaissons.

Mais, et là il faut remonter, si l'on peut dire, dans le temps chronologique, il faut se demander si la grossesse elle-même n'est pas venue compliquer une évolution très précaire. Il est reconnu, et nous évoquerons ce problème, que la procréation est formellement déconseillée au cours d'un traitement par les immunosuppresseurs ; et il est permis de se demander si l'effort physiologique d'une grossesse peut être assumé alors qu'évoluent des lésions rénales très graves.

A ce propos, une question demeure en suspens : les lésions très avancées constatées à la ponction-biopsie rénale en janvier 1968 ont-elles été constituées en peu de temps sous l'influence de la seconde poussée évolutive ? ou bien, ont-elles évolué, inexorablement et à bas bruit depuis le tout début de la maladie ?

Existe-t-il donc en résumé un parallélisme anatomo-clinique entre les bienfaits constatés sur le plan clinique et l'état histologique ? Seule une ponction-biopsie rénale pratiquée entre les deux épisodes aigus aurait pu, peut-être, nous le révéler.

Nos deux observations concernant des cas de purpura rhumatoïde, ont en commun un certain nombre de points, que nous voudrions souligner :

1°/ Dans les deux cas, les signes cliniques du syndrome étaient au complet, en particulier chez la petite Claire dont l'état dramatique a pu faire errer le diagnostic au tout début.

2°/ La survenue d'une hématurie microscopique s'est produite au bout de 15 jours d'évolution ; nous retrouvons ainsi des notions qui sont maintenant généralement reconnues.

3°/ Il a fallu patienter pendant un temps relativement long avant de voir se manifester l'efficacité du traitement par le CHLORAMINOPHENE.

Si nous pouvons par ailleurs mettre en évidence l'échec des corticoïdes chez la jeune Evelyne, nous ne possédons pas de point de comparaison chez Claire N..., puisque chez elle, le traitement immuno-suppresseur a été entrepris d'emblée sur le seul résultat de la ponction-biopsie rénale. Cette manière d'envisager les choses nous paraît tout à fait justifiée par ce que nous constatons chez Evelyne T...

Sur le plan hématologique, il ne semble pas y avoir de corrélation entre la durée du traitement par le CHLORAMBUCIL et l'apparition d'une hypoplasie médullaire dans notre troisième observation. En effet, cet accident s'est produit au bout de 6 mois de traitement, à un moment où on notait une nette tendance à l'amélioration des signes urinaires. Si la gravité du processus n'a échappé à personne, il faut souligner la remarquable efficacité sur celui-ci de l'arrêt du traitement et celle de la PREDNISONE.

Mais ce qui nous paraît encore plus satisfaisant, c'est la stabilité de la rémission obtenue grâce à ce traitement ainsi qu'en témoigne le bilan pratiqué au mois d'août de cette année. Nous n'avons pas craint d'être résolument optimistes en concluant cette observation ; la vivacité et l'enjouement de notre petite patiente en étaient peut-être un meilleur garant que le chiffre de ses hématies/minute...

L'observation de Martine H... nous paraît intéressante à plusieurs égards :

- en premier lieu, nous constatons l'échec de la thérapeutique par le PLAQUENIL et surtout l'intolérance aux corticoïdes, qui s'est manifestée par des signes importants d'hypercortisisme.

Nous avons vu que ce type d'incident était fréquemment retrouvé.

Si la PREDNISONE semblait avoir influencé la maladie lupique dans un sens heureux - ainsi qu'en témoigne la normalisation de la vitesse de sédimentation et des globules rouges - leur peu d'influence sur la néphropathie elle-même ne faisait pas de doute.

- la décision d'entreprendre un traitement par le PURINETHOL se révéla tout à fait justifiée par la suite, malgré l'apparition d'incidents d'intolérance sur le plan hématologique ; le contrôle de la néphropathie paraissait acquis, même en étant contraint de réduire la posologie du produit.

La rémission incomplète ainsi obtenue se stabilise pendant deux années.

- la recrudescence de l'hématurie microscopique conduisit à prendre la décision d'essayer les agents alkylants sous forme de CHLORAMINOPHENE. L'influence tout à fait remarquable n'est pas niable, ainsi qu'en témoigne l'évolution ultérieure.

Cette jeune fille est traitée depuis trois ans de cette manière. Il a été noté quelques incidents et notamment une certaine tendance à la perte des cheveux.

Ce type d'inconvénient est bien connu, nous l'avons vu avec l'ENDOXAN ; il apparaît ici

comme une particularité, que nous soulignons cependant ; le fait que cette tendance ait nettement régressé à l'arrêt du traitement, semble bien indiquer qu'elle doit être attribuée au CHLORAMINOPHÈNE.

- mais, il faut surtout remarquer l'excellente tolérance du produit, notamment sur le plan hématologique. Il persiste certes un certain degré de leucopénie, mais nous n'en serons pas surpris, eu égard aux conclusions récentes de MILLIEZ et coll.

Nous dirons à ce sujet qu'il a été possible d'obtenir un chiffre de leucocytes suffisamment bas sans avoir à redouter jamais une menace agranulocytaire, le pourcentage de polynucléaires neutrophiles se maintenant entre 50 et 60.

- Martine mène actuellement une existence tout à fait normale ; elle est même particulièrement active, se dépense sans compter.

Cette constatation est plus qu'encourageante et le terme de rémission complète ne paraît pas trop fort en ce qui la concerne.

CONCLUSIONS

Nous venons d'étudier, à propos de quatre observations relevées au Centre hospitalier de Chartres, les hypothèses avancées sur le mécanisme d'action des drogues immuno-suppressives. Nous avons insisté assez longuement sur les indications d'une telle thérapeutique dans certaines glomérulopathies, les unes dites "primitives", les autres secondaires à certaines maladies générales. En envisageant les incidents ou les accidents que l'on peut redouter par l'usage de ces substances, nous avons évoqué le pronostic immédiat qui se trouvait ainsi engagé.

Si celui-ci peut être favorablement influencé par une attitude thérapeutique appropriée, le problème du pronostic lointain demeure entier ; c'est en évoquant cette question angoissante que nous voudrions conclure ce travail.

On sait que les chromosomes humains, supports de l'hérédité, sont en fait des "bâtonnets" d'acide désoxyribonucléique ; que les gènes ont une structure matérielle et qu'ils sont disposés le long du chromosome dans un ordre linéaire. Ces gènes ont comme fonction principale la production de molécules protéiques. Cette synthèse des protéines, nous l'avons rappelé, se

produit grâce au D.N.A. du gène qui produit une copie sous forme de R.N.A. messenger. Il est généralement admis que les activités d'une cellule se définissent par rapport à la structure des protéines et principalement des enzymes que cette cellule est capable de synthétiser ; la structure des protéines est donc définie, au départ, par un "segment génétique", le D.N.A., qui représente le paramètre invariable de cet édifice.

La faculté que l'on reconnaît à certaines substances chimiques de pouvoir aboutir à la création, artificielle, d'une D.N.A. "anormale", représente, on le conçoit, une potentialité redoutable dans le domaine de l'hérédité. Ce risque est connu et limite considérablement les indications des drogues immuno-suppressives. LAGRUE soulignait récemment "qu'il y (avait) indiscutablement un risque (mutagène et cancérigène) qui n'est pas chiffré actuellement dont la réalité chez l'homme ne peut même pas être appréciée, mais qui cependant doit être bien présent à l'esprit lorsqu'on prend la décision d'une telle thérapeutique".

Ce risque mutagène se pose avec une acuité toute particulière chez la fille. Sachant qu'elle possède son stock gonadal défini à la naissance, dans quelle mesure une thérapeutique à visée immuno-suppressive susceptible d'entraîner l'apparition d'éventuelles mutations, ne peut pas être à l'origine d'une stérilité secondaire ou de malformations dans la descendance. La procréation, dans l'état actuel des connaissances, étant "formellement déconseillée pendant le traitement" (MILLIEZ), sera-t-on un jour autorisé à donner un avis favorable à ces jeunes filles lorsqu'elles

exprimeront le désir de se marier ? Les explications et les conseils qu'elles sont en droit d'attendre restent trop dans le domaine des hypothèses pour que le praticien puisse remplir le rôle que l'on attend de lui.

-: -

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen Honoraire,

Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

Donald A. ADAMS ; Arthur GORDON ; Morton H. MAXWELL.

Azathioprine treatment of Immunological Renal Disease.

In J.A.M.A., février 1967, 199, n° 7, p. 459-463.

BELL E.T.

Renal diseases.

1 vol. 488 p. Philadelphie 1950, Lea and Febiger, ed.

BERNARD R. ; ORSINI A. ; COIGNET J. ; MARIANI R. ; PERRIMOND H. ; PASSERON P. ; SASSY C.

Indications actuelles des antimétabolites et des antimétabolites chez l'enfant, en dehors des néoplasies et des hémopathies malignes.

In La Revue de Pédiatrie, nov.-déc. 1965, 1, 4, p. 213-219.

BONTOUX D. ; PELTIER A. ; BROUILHET H. et COSTE F.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les agents dits immuno-suppresseurs. In Bulletin et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1967, 118, 8, p. 745-758.

DUBOIS E.L. et TUFFANELLI D.L.

Clinical manifestation of systemic Lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases.

In J.A.M.A., Chicago 1964, 190, n° 2, p. 104-111.

GRISLAIN J.R.

Le lupus érythémateux aigu disséminé de l'enfant (in n° spécial : Maladies du collagène)

In Médecine Infantile. Paris, 1966, 73, n° 8, p. 619-638.

GRUPPER Ch. et MARLEL G.A.G.

Le traitement du lupus érythémateux aigu.

In La Revue du Praticien : 15, n° 19, p. 2585-2592.

HALL B.V.

Further studies of the normal structure of the renal glomerulus.

In : Proceeding of the 6th Annual Conference of the Nephrotic Syndrome, 1954.

HALPERN B. ; LAGRUE G. ; BARIETY J.

Recherche sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales.

In Pathologie et biologie, avril 1967, 15, 78, p. 368-377.

HAMBURGER et coll.

In Néphrologie, Editions Médicales Flammarion, 1966, 1, p. 896-937, et

2, p. 1125-1142 et 1179-1184.

JACOBS J.C.

Systemic lupus erythematosus in childhood.

Report of thirty-five cases, with discussion

of seven apparently induced by anti-convulsant medication, and of prognosis and treatment.

In Pediatrics, Springfield 1963, 32, 2, p. 257-264.

KLEMPERER P. ; POLLAK A.D. et BAEHR G.

Affections diffuses du collagène ; lupus érythémateux disséminé et sclérodermie.

In J.A.M.A., 1942, 119, p. 331-332.

KIMBALL A.P. ; HERRIOT S.D. ; ALLINSON P.S.

Studies on immuno-suppressive drugs.

In Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1967, 126, 1, p. 181-184.

LAGRUE G.

Corticoïdes et immuno-suppresseurs dans le traitement des glomérulopathies primitives.

In Le Concours Médical, avril 1968, 90, 17, p. 3357-3550.

LAGRUE G. et BARIETY J.

Intérêt des immuno-dépresseurs en pédiatrie.

In La Vie médicale, 1967, 48, p. 901-914.

LAGRUE G. ; BARIETY J. ; de BOISDEFFRE B. et MILLIEZ P.

L'azathioprine dans les glomérulopathies primitives.

In Journal d'urologie et de néphrologie, 1968, 74, p. 327-332.

LAGRUE G. ; JACQUILLAT C. ; BARIETY J. et MILLIEZ P.

Chimiothérapie prolongée des syndromes néphrotiques et de certaines néphropathies glomérulaires.

In La semaine thérapeutique, mars 1965,
41, p. 135-138.

LAGRUE G. ; BARIETY J. ; HALPERN B. et MILLIEZ P.
Les immuno-dépresseurs en néphrologie.
Essai de traitement des glomérulopathies
chroniques primitives.
In La Presse médicale, sept. 1967, 75,
p. 1779-1781.

LELONG M. et DESROUBAIX P.
Le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch ;
étude de 36 observations.
In Lille-Médical, Lille 1968, 13, 3,
p. 307-312.

LEVEQUE B.
Les néphrites du purpura rhumatoïde chez
l'enfant (étude clinique, biologique et
anatomique par biopsie rénale de 11 obser-
vations).
Thèse Paris, Faculté de Médecine, 1963,
n° 108.

MARIE Julien.
Les formes malignes de la néphropathie du
purpura rhumatoïde.
In Archives Françaises de Pédiatrie, Paris
1966, 23, 3, p. 364-365.

MILLIEZ P. ; LAGRUE G. et BARIETY J.
Chimiothérapie immuno-suppressive des
syndromes néphrotiques et de certaines
glomérulopathies.
In Bulletin de l'Académie Nationale de
Médecine, 1965, 149, p. 259-263.

MUEHRCKE R.C. ; KARK R.M. ; PIRANI C.L. et
POLLAK C.E.

Néphrite lupique ; étude clinique et anatomique.

In Médecine, fév. 1957, 36, 1, p. 1-145.

PASTEUR VALLERY-RADOT L. ; DELAFONTAINE P. et
MILLIEZ P.

Formes cliniques et étiologiques des néphrites.

In Traité de Médecine, 14, 1 vol., Paris
1949, Masson et Cie éd., p. 300.

PERNET G.

Lupus érythémateux aigu d'emblée.

Thèse Médecine, Paris, 1908.

REUBI F.

Systématique des glomérulonéphrites.

In Encyclopédie médico-chirurgicale,
Rein, 2, fév. 1962, 180526¹⁰, p. 1-7.

ROBERT D. ; CARPENTER R.

Currents studies on the effect of antimetabolites in nephrosis, other non-neoplastic diseases and experimental animals.

In Annals of Internal Medicine, 1963, 59, 3.

ROYER P.

Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant.

In : Colloque du Collège de Médecine des
Hôpitaux de Paris : La maladie lupique en
médecine interne. Paris. Expansion scientifique française, 1963, p. 78-84.

ROYER P. ; HABIB R. ; MATHIEU H.

Problèmes actuels de néphrologie infantile.
p. 61 à 81 et p. 93 à 102.

SALMON J. ; LAMBERT Ph.

Traitement immuno-suppressif au cours
d'affections d'ordre immuno-pathologique.
In Acta Allergologica, 1967, 22, p. 220-
230.

SCHWARTZ R.S.

Immunosuppressive Drugs.
In Progress in Allergy, 1965, 2, p. 246-
303.

SIANG-SEAH ; WONG K.H. ; CHEN Andrew G.K.,
JAYARATNAM F.B.

Cyclophosphamide in treatment of systemic
lupus erythematosus.
In British Medical Journal, 1966, 1,
p. 333-335.

SLAMA R.

Les lupo-érythémato-néphrites ; contribu-
tion à l'étude de la néphropathie du
lupus érythémateux disséminé ; à propos de
14 observations personnelles.
Thèse Médecine, Paris, 1959.

SWANSON M.A. and SCHWARTZ R.S.

Immuno-suppressive therapy.
In The New England Journal of Medicine,
1965, 277, 4, p. 163-169.

WEST Clark. D. ; HOLLAND Nancy H. ; McCONVILLE
Janice M. ; Ch. B. and A. James Mc ADAMS.

Immunosuppressive therapy in persistent
hypocomplementic glomerulonephritis and
in Lupus nephritis.
In Journal of Pediatrics, déc. 1965, 67,
p. 1113-1122.

WHITE R.H.R.

Cytotoxic drug therapy in steroid-resistant glomerulonephritis.

In Proceeding Royal Society of Medicine,
1164, 60, p. 60-64.

WHITE R.H.R. ; CAMERON J.S. ; TROUNCE J.R.

Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome.

In British Medical Journal, London, 1966,
2, 5518, p. 853-860.

